RENALE DIGOXIN-CLEARANCE BEI GESUNDEN PROBANDEN UNTER DURST UND OSMOTISCHER DIURESE

Christoph Garner

Diss.
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544313_0022

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT

DER

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

RENALE DIGOXIN-CLEARANCE BEI GESUNDEN PROBANDEN UNTER DURST UND OSMOTISCHER DIURESE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christoph Garner

aus

Germering

1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs der Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Jahrmärker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.11.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern

Anna und Georg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.	Einführung	1
1.1.	Problematik	1
1.2.	Zur Theorie des Modells	3
2.	Methode	8
2.1.	Probanden	8
2.2.	Voruntersuchungen	9
2.3.	Aufsättigung mit Digoxin	11
2.4.	Durstphase	12
2.5.	Zwischenphase	12
2.6.	Diuresephase	13
2.7.	Messungen	14
2.8.	Berechnungen	16
2.9.	Statistik	17
2.10.	Tabellen und Abbildungen	18
3.	Ergebnisse	20
3.1.	Aufdigitalisierung	20
3.2.	Auswertungen	21
3.2.1	Vorbemerkungen	21
3.2.2.	Messdaten und Berechnungen	23
3.2.2.1.	Urinfluss	23
3.2.2.2.	Osmotische Clearance	25
3.2.2.3.	Kreatininclearance	26

3.2.2.4. Harnstoffclearance 27

3.2.2.5. Digoxinclearance 28

3.2.2.6 Natriumclearance 30

3.2.2.7 Kaliumclearance 31

3.3. Abbildungen 32

3.3.1. Urinfluss und Clearances von Kreatinin, Harnstoff und Digoxin 32

3.3.2. Osmolarität, spez. Gewicht und Clearances von Natrium und Kalium 33

3.3.3. Normalisierte Clearanceparameter 34

3.3.4. Clearanceparameter und Urinfluß 35

3.3.5. Clearanceparameter und Osmolarität 36

4. Diskussion 37

4.1. Pharmakokinetik der verwendeten Substanzen 37

I.1.1. Digoxin 37

4.1.1.1. Nicht-renale Pharmakokinetik 37

4.1.1.2. Renale Pharmakokinetik 38

4.1.1.2.1. Modellversuche an Tieren 38

4.1.1.2.2. Ergebnisse beim Menschen 44

4.1.1.2.2.1. Clearance-Vergleiche 44

4.1.1.2.2.2. Abhängigkeit vom Urinfluss 49

4.1.1.2.2.3. Abhängigkeit vom renalen Blutfluß 51

4.1.1.2.2.4. Einfluß unterschiedlicher Plasmaspiegel 51

4.1.1.2.3. Zusammenfassung der renalen Pharmakokinetik 53

4.1.2. Kreatinin 54

4.1.3. Harnstoff 55

4.1.4. Mannit 56

4.2. Eigene Ergebnisse 58

4.2.1. Das Versuchsmodell der osmotischen Diurese 58

4.2.2. Digoxin- und Kreatininclearance 59

4.2.2.1. Während des gesamten Versuchsverlaufes 60

4.2.2.1.1. Tubuläre Sekretion 61

4.2.2.1.2. Tubuläre Rückresorption 62

4.2.2.1.3. Interindividuelle Streuung 62

4.2.2.2. Während Diurese und Antidiurese 63

4.2.3. Digoxin- und Harnstoffclearance 63

4.2.4. Digoxin- und Natriumclearance 64

4.2.5. Digoxin- und Kaliumclearance 65

4.2.6. Einfluß unterschiedlicher Urinflußraten 66

4.2.7 Einfluß der osmotischen Clearance 66

4.2.8. Schlußfolgerung 67

5. Zusammenfassung 69

5.1. Theoretischer Hintergrund 69

5.2. Methode 71

5.3. Ergebnisse 71

6. Literaturverzeichnis 75

Anhang

1. Urinmeßwerte 88

2. Serummeßwerte 91

1. E I N F Ü H R U N G :

1.1. Problematik

Digitalisglycosidpräparate stellen eine pharmakologische Substanzgruppe dar, die in erster Linie zur Therapie der Herzinsuffizienz, daneben auch bei bestimmten Formen von Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird.

Ihre Anwendung ist schon seit mehreren tausend Jahren bekannt. So wird die Herzwirkung der Urginea maritima (Meerzwiebel), einer glycosidhaltigen Pflanze im Papyrus Ebers ca. 1500 v. Chr erwähnt und war auch den Römern bekannt. Von den Engländern Withering und Darwin stammen erste Arbeiten und Dosierungsschemata aus dem späten 18. Jahrhundert für die kardiologische Anwendung der Digitalis purpurea (37).

Heute bestehen zwar auch andere Therapiemöglichkeiten in Bezug auf die Herzinsuffizienz, z.B. mit Diuretika, Vasodilatoren und anderen positiv initrop wirkenden Pharmaka, dennoch spielt die Therapie mit Digitalisglycosiden insbesondere im deutschsprachigen Raum nach wie vor eine bedeutende Rolle.

Problematisch bei der Therapie mit diesen Substanzen ist deren geringe therapeutische Breite. Über- bzw. Unterdosierungen sind dementsprechend häufig (16,39,50). Lehmann (39) fand z.B. an einer Untersuchung von 4608 auf einer kardiologischen Abteilung stationär aufgenommenen vordigitalisierten Patienten eine Intoxi-

kationsrate von 13%. Bei 6,2% lag eine vital bedrohliche Digitalisintoxikation vor, die einer sofortigen intensivmedizinischen Behandlung bedurfte.

Bei der Digitalisintoxikation sind folgende Fälle zu unterscheiden:

1. Die echte Überdosierung durch Gaben zu hoher Dosen mit einer Erhöhung des Digitalisspiegels im Serum.

2. Eine vermehrte Kumulation bei sogenannten Normdosen mit erhöhtem Digitalisspiegel.

3. Eine Intoxikation durch eine herabgesetzte Glykosidtoleranz bei normalen Serumspiegeln z.B.:

   a. durch eine vermehrte Glycosidbindung am Rezeptor (Beispiel Hypokaliämie)
   b. durch Vorschädigung des Erfolgsorgans (z.B. diverse Herzerkrankungen), die per se Rhythmusstörungen verursachen können.
   c. durchungünstige Milieufaktoren wie Hypoxämie bei Cor pulmonale.

4. Die suizidale Glycosidintoxikation mit sehr hohen Dosen.

Während die unter Ziffer 1 aufgeführte Überdosierung ein Problem der rechnerisch exakten Dosierung durch den verordnenden Arzt und der Patientencompliance darstellt, sind die unter Ziffer 2 und 3

genannten Intoxikationen so leicht nicht zu beherrschen.

Während Intoxikationen durch eine herabgesetzte Glycosidtoleranz anamnestisch, labortechnisch und klinisch erkannt werden müßen, kommt es in Bezug auf die Intoxikation durch eine vermehrte Kumulation entscheidend auf eine aus irgendwelchen Gründen verminderte Ausscheidung des Glycosids an.

Da Digoxin und Strophantin im Gegensatz zu Digitoxin vorwiegend renal ausgeschieden werden, kommt der Kenntnis der renalen Eliminationsvorgänge bei diesen beiden Stoffgruppen eine große Bedeutung zu und ist deshalb Gegenstand vieler Untersuchungen.

Einen Beitrag zu dieser Problematik soll die vorliegende Arbeit liefern, indem an Hand einer klassischen Clearance-Methode untersucht wird, welche renalen Ausscheidungsmechanismen bei der Elimination des Digoxins eine Rolle spielen.

1.2. Zur Theorie des Modells

Die Ausscheidung eines Stoffes durch die Niere wird im wesentlichen von drei Mechanismen, nämlich glomerulärer Filtration, tubulärer Reabsorption und Sekretion bestimmt.

Über die renale Ausscheidung von Digoxin ist bekannt, daß diese Substanz entsprechend dem nicht eiweißgebundenen Anteil frei glomerulär filtriert wird. Ob tubuläre Prozesse eine Rolle spielen ist dagegen umstritten.

Auf eine tubuläre aktive Sekretion weisen Befunde hin, wonach die um die Eiweißbindung bereinigte renale Digoxinclearance über der Inulin- bzw. Kreatininclearance liegt. Die beiden letztgenannten Substanzen gelten dabei als Modellsubstanzen, die glomerulär frei filtriert, jedoch tubulär weder sezerniert noch rückresorbiert werden. An welcher Stelle diese Sekretion im Tubulus stattfinden soll, ist nicht geklärt.

Eine tubuläre Rückresorption konnte durch 'Stop-Flow' Technik am Tier nachgewiesen werden. Als Lokalisation wird dabei eine Stelle am distalen Ende des proximalen Tubulus diskutiert. Am Menschen gelang ein entsprechender direkter Nachweis bisher nicht. Für eine tubuläre Rückresorption auch beim Menschen sprechen Befunde, wonach die Ausscheidung von Digoxin bei höheren tubulären Urinflußraten zunimmt. Diese Ergebnisse sprechen für eine Rückresorption, da bei erhöhtem tubulärem Fluß weniger Zeit für eine etwaig vorhandene Rückresorption zur Verfügung steht. Diese Befunde sind jedoch umstritten. Häufig untersucht wurde der Einfluß von Furosemid auf die renale Digoxinausscheidung. Die meisten Autoren fanden dabei keine Abhängigkeit der Digoxinausscheidung vom Urinfluß. Entsprechend widersprüchliche Ergebnisse ergaben sich bei der Beobachtung des Einflusses anderer Diuretika sowie der Ausscheidung unter spontanen unterschiedlichen tubulären Urinflußraten.

Zusammenfassend kann man daher festhalten, daß nach dem heutigen Stand der Literatur Digoxin glomerulär entsprechend dem nicht eiweißgebundenen Anteil frei filtriert wird und mit hoher Wahr-

scheinlichkeit auch tubulär sezerniert wird. Eine tubuläre Rückresorption ist am Tier nachgewiesen, beim Menschen aber bisher nicht gesichert.

In der vorliegenden Arbeit soll neben allgemeinen, die Ausscheidung durch die Nieren betreffenden pharmakokinetischen Aspekten, speziell die Frage einer tubulären Reabsorption von Digoxin im proximalen Tubulus untersucht werden. Eine Reabsorption an dieser Stelle ließe sich dann am Menschen erhärten, wenn Digoxin bei verschiedenen Funktionszuständen des proximalen Tubulus unterschiedlich ausgeschieden würde.

Für einen pharmakologischen Angriffspunkt vorwiegend am proximalen Tubulus kommen im wesentlichen nur zwei diuretische Substanzgruppen in Frage. Entweder Carboanhydrasehemmer, die die Sekretion von H+ Ionen in das proximale Tubuluslumen hemmen, oder eine osmotische Diurese. Der letztere Weg wurde bei diesem Versuch gewählt. Der Einfluß von Carboanhydrasehemmern auf die renale Digoxinausscheidung wurde von unserer Arbeitsgruppe in einer weiteren Arbeit mit einem ähnlichen Versuchsmodell untersucht.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Überlegung ist folgende:

Normalerweise werden 2/3 des filtrierten Wassers schon im proximalen Tubulus rückresorbiert (29). Die Wasserrückresorption ist an dieser Stelle im Gegensatz zu der im distalen Tubulus und den Sammelrohren dadurch gekennzeichnet, daß sie isoosmotisch und unabhängig vom Diuresezustand verläuft. Der treibende Mechanismus ist dabei eine teils aktive, teilweise passive Natriumrückresorp-

tion in die Spalträume des sogenannten basalen Labyrinths. Typischerweise erfolgt nun die Rückresorption von Substanzen an dieser Stelle dadurch, daß sie zusammen mit dem aus dem Tubuluslumen ausströmenden Wasser im sogenannten 'solvent drag' mitgerissen werden. Dieser Mechanismus trifft z.B. für die Rückresorption von Harnstoff zu und wäre auch für Digoxin denkbar.

Vermindert man nun diesen proximalen transtubulären Wassereinstrom in das basale Labyrinth, indem man Wasser osmotisch bindet und so im Tubuluslumen festhält, so muss auch der damit verbundene 'solvent drag' absinken und damit eine, damit verbundene, etwaige passive Rückresorption.

Wenn Digoxin dem dargestellten Mechanismus folgend also im proximalen Tubulus passiv rückresorbiert würde, müsste man unter einer osmotischen Diurese mit Mannit eine Steigerung der Digoxinclearance erkennen können, da dann unter Mannit mit dem geringeren 'solvent drag' weniger Wasser und damit auch Digoxin rückresorbiert werden könnte.

Um den in Frage stehenden Effekt deutlicher sichtbar zu machen, wurde der osmotischen Diurese eine antidiuretische Phase vorgeschaltet. Dieser renale Zustand, in dem eine ADH-bedingte maximale Wasserrückresorption schon im distalen Tubulus, vor allem aber in den Sammelrohren herrscht, begünstigt passive Resorptionsvorgänge insbesondere an diesen Stellen. Sollte Digoxin dort rückresorbiert werden, so müsste die auf die Antidiurese folgende Steigerung des Urinflusses unter Mannit ebenfalls eine Steigerung der Digoxinclearance erkennen lassen.

Als Kontrollmodell für das renale Verhalten einer typischen passiv tubulär resorbierten Substanz dient in diesem Fall die Harnstoffclearance. Beide oben erwähnten Mechanismen, der verminderte 'solvent drag' im proximalen Tubulus, wie der erhöhte Urinfluss im distalen Nephron müssten bei ausreichender Diurese zu einer erhöhten Harnstoffclearance führen.

Demgegenüber kann die Kreatinclearance zumindest beim Gesunden und bei normalen Kreatininserumspiegeln als Modell für einen tubulär weder sezernierten, noch rückresorbierten Stoff angesehen werden. Für dessen renale Ausscheidung also alleine die Serumspiegel und die glomeruläre Filtrationsrate massgeblich sind.

Die Natrium- und Kaliumclearances schliesslich können als Kontrolle für eine ausreichende mannitinduzierte osmotische Diurese dienen. Von beiden wäre wegen der osmotisch bedingten geringeren tubulären Rückresorption ein Ansteigen zu erwarten.

2. M E T H O D E :

2.1. Probanden

Sechs gesunde Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung über Zweck, Ablauf und über Eigenschaften und Auswirkungen der verwendeten Pharmaka ihre Einwilligung zu dem Versuch. Keiner der Probanden stand unter Dauermedikation, oder hatte in zeitlichem Zusammenhang mit den Versuchen irgendwelche Medikamente eingenommen, die nicht mit dem Versuch in Zusammenhang standen.

Alter, Geschlecht, Gewicht und Körperoberfläche sind in nachstehender Tabelle 2.1 aufgeführt.

Proband	Alter (Jahre)	Geschlecht	Gewicht (Kg)	Körper-O (qm)
G.C.	32	M	72	1.83
M.W.	38	M	81	2.03
N.F.	25	M	68	1.84
N.M.	25	W	53	1.54
L.D.	31	W	57	1.64
S.M.	25	M	63	1.77
Mittelwerte	29.3	4/2	65.7	1.78
SD	5.3		10.2	0.17

Tabelle-2.1: Alter, Geschlecht, Gewicht und Körperoberfläche (Körper-O) der Probanden (SD : Standardabweichung)

2.2. Voruntersuchungen

Einige Tage vor dem eigentlichen Versuchsbeginn wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und eine klinische Untersuchung durchgeführt, um sicherzustellen, daß die Probanden insbesondere von der Herz-Kreislauf -und Nierenfunktion her gesehen gesund waren. Bei keinem der Probanden ergaben sich Anhaltspunkte für eine diesbezügliche Problematik.

Ein EKG, Röntgen-Thorax, sowie Laborparameter wie GOT, GPT, Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Kalium, Glucose, Blutsenkung und ein grosses Blutbild, sowie ein Urinstatus dienten zur weiteren Abklärung des Gesundheitszustandes. Die erhobenen Daten sind der Tabelle 2.2 zu entnehmen.

Parameter		G.C.	M.B.	N.F.	N.M.	L.D.	S.M.
GOT	(U/l)	19	12	7	9	9	-
GPT	(U/l)	22	14	6	12	6	-
HN	(mg%)	13	18	19	10	13	16
Kreat.	(mg%)	1.2	1.0	0.9	0.7	0.8	1.0
Na	(mval/l)	146	147	147	143	144	139
K	(mval/l)	4.2	4.4	4.4	4.3	4.2	4.2
Glucose	(mg%)	88	-	86	-	-	-
BKS	(mm)	2/12	-	1/4	1/6	7/21	-
Blutbild		o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
Urinstatus		*	o.B.	o.B.	o.B.	**	o.B.
Roentgen-Th.		o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.
EKG		o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.

Tabelle 2.2: Ergebnisse der Voruntersuchungen der Probanden

Anmerkungen:

- Die mit - bezeichneten Werte wurden nicht erhoben. In diesen Fällen lag anamnestisch kein Hinweis auf eine damit in Zusammenhang stehende Erkrankung vor.

* Beim Probanden G.C. fanden sich 2 -5 Erythrozyten im Sediment. Zum Aussschluss einer Nierenerkrankung wurde noch ein Addis-Count durchgeführt, dieser ergab jedoch einen negativen Befund.

** Die Probandin L.D. hatte viele Leukozyten im Urin. Klinisch waren keine Beschwerden vorhanden. Ein daraufhin mit der Frage

nach einer Linksverschiebung durchgeführtes Differentialblutbild ergab keinen Hinweis auf eine Entzündung.

2.3 Aufsättigung mit Digoxin:

Die Aufsättigung mit Digoxin wurde der besseren enteralen Resorption wegen mit ß-Acetyldigoxin durchgeführt. Dieser Wirkstoff wird während der enteralen Resorption vollständig desacetyliert und unterscheidet sich daher in seinen pharmakokinetischen Eigenschaften nach der enteralen Resorption nicht von der des reinen Digoxins (38).

Zur Verwendung kam eine einheitliche Charge des Präparates 'Novodigal' bzw. 'Novodigal mite' der Firma Beiersdorf.

Die Dosierung erfolgte in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Probanden nach dem folgendem Schema:

--- über 70 Kg: 2 * eine Tbl. Novodigal a 0.2 mg
--- 60 - 70 Kg: 3 * eine Tbl. Novodigal mite a 0.1 mg
--- unter 60 Kg: 2 * eine Tbl. Novodigal mite a 0.1 mg

Die Dauer der Aufdigitalisierung betrug 7 1/2 Tage. Am 8. Tag (Vortag des eigentlichen Versuches) wurde nur mehr die Morgendosis eingenommen. Dadurch sollte sichergestellt werden, daß zu Beginn der Serumspiegelmessungen am Abend desselben Tages die Verteilungsphase der letzten oralen Dosis abgeschlossen war und deshalb der Abfall der Serumdigoxinkonzentrationen mit einem einfach-exponentiellen Modell näherungsweise abgeschätzt werden

konnte.

2.4. Durstphase:

Um 12 Uhr des gleichen Tages Beginn der Durstphase. Von diesem Zeitpunkt bis 12 Uhr des nächsten Tages war keine Flüssigkeitsaufnahme gestattet. Der Urin wurde bis zum nächsten Mittag in drei zeitlich etwa gleichen Perioden gesammelt (U1 - U3) und die Entleerungszeiten notiert. Die Probanden befanden sich während der Durstphase nicht in der Klinik, sie hatten jedoch die Anweisung, körperliche Bewegung auf ein Mindestmaß zu beschränken.

Blutentnahmen aus einer Cubitalvene wurden am Vorabend, am nächsten Morgen, Mittag und Abend durchgeführt (S1 - S4).

2.5. Zwischenphase:

Nach Abschluss der letzten Durstsammelperiode und Blutentnahme um 12 Uhr Mittag des Versuchstages wurde bis 14 Uhr eine Umstellungspause bis zum Beginn des diuretischen Versuchsteiles eingehalten. In dieser Zeit war orale Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr nach Bedarf gestattet. Die dabei zugeführte Flüssigkeitsmenge betrug zwischen 1 und 2 Liter und wurde notiert. Der in dieser Periode ausgeschiedene Urin wurde ebenfalls gesammelt (U4).

Die Flüssigkeitszufuhr in dieser Phase geschah aus zwei Gründen. Zum einen erschien es auch beim Gesunden nicht unbedenklich, aus einem durch die vorhergehende Durstphase verursachten antidiuretischem Zustand heraus eine Diurese zu erzwingen, zum anderen ist

bekannt, daß die Wirksamkeit eines osmotischen Diuretikums stark vom vorbestehenden Hydrationszustand abhängig ist (62). Bei einem ausgeprägten antidiuretischen Vorzustand wäre daher nur eine mässige bis geringe osmotische Diurese zu erwarten gewesen.

2.6. Diuresephase:

Um 14 Uhr wurde nach Anlegen eines Kathethers in einer Cubitalvene erneut Blut (SP-3) abgenommen und eine Mannitinfusion unter Kontrolle einer volumetrischen Infusionspumpe (Infusomat der Firma Braun) gestartet. Infundiert wurde eine in der Klinikapotheke hergestellte 20% Mannitlösung. Die Infusionsdauer betrug zwei Stunden.

Die Dosierung wurde abhängig vom Körpergewicht zu 0.05 ml/min und Kg Körpergewicht gewählt, sodaß, je nach Körpergewicht, zwischen 60 g und 100 g Mannit infundiert wurde.

Bis zum Ende des Versuches um 19 Uhr wurde der Urin in stündlichen Intervallen gesammelt (UP-5 - UP-9). Blutdruck und Puls wurde in regelmäßigen Abständen gemessen. Orale Flüssigkeitszufuhr war nach Bedürfnis gestattet (200 - 400 ml/h).

In Abbildung 2.1. ist der Versuchsablauf graphisch dargestellt.

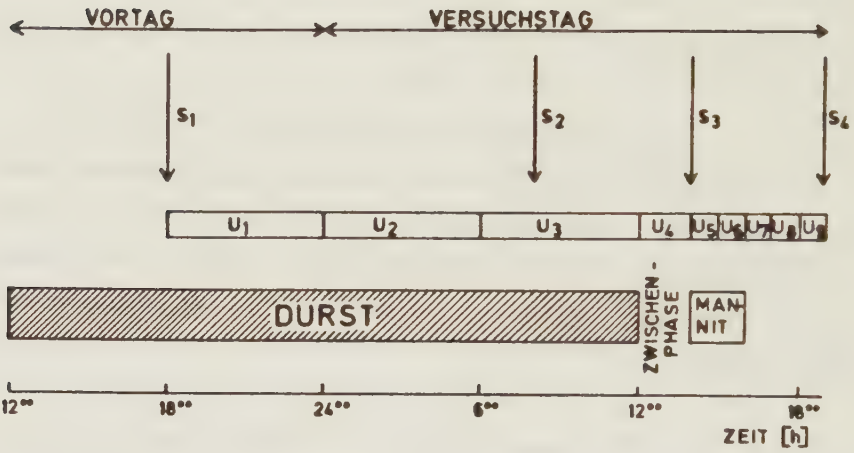

Abbildung 2.1. Zeitliche Darstellung des Versuchsablaufes. (S1-S4 stellen die Serumproben, U1-U9 die Urinproben dar).

2.7. Messungen:

Nach Beendigung des Versuches wurden die Volumina und das spezifische Gewicht der neun Urinfraktionen bestimmt, von jeder ein Aliquot genommen und bis zur Bestimmung der klinisch-chemischen Parameter tiefgefroren. Die vier Blutproben wurden unmittelbar nach der Entnahme zentrifugiert und zur Bestimmung

der Laborparameter in die Tagesroutine des Kliniklabors gegeben.

Im klinisch-chemischen Labor der Klinik wurden von jeder Urin- und Serumprobe folgende Parameter bestimmt:

Kreatinin

Harnstoff

Digoxin

Natrium

Kalium

Osmolarität

Harnstoff wurde dabei als Harnstoff-Stickstoff gemessen.

Die Digoxinbestimmung erfolgte mit einem Radioimmunoassay der Firma BIOSIGMA. Das dazu nötige Digoxinantiserum wurde an der Klinik selbst hergestellt.

Der durch laufende Qualitätskontrollen im Labor ermittelte Variationkoeffizient liegt bei 4,1%, die untere Nachweisgrenze bei 0.2 nmol/l, die 50% Interceptlinie, d.h. der Bereich der größten Meßgenauigkeit bei 1.8 nmol/l.

Alle Urinproben desselben Patienten wurden mit dem gleichen Assayansatz gemessen, sodaß das Problem der Interassayvariabilität für den intraindividuellen Verlauf keine Rolle spielt.

Da die Digoxinkonzentrationen der Urinproben meist weit über dem Messbereich des Testverfahrens lagen, wurden die zu erwartenden

Konzentrationen zunächst rechnerisch abgeschätzt und die Proben so mit Pufferlösung verdünnt, daß die Messungen in einem optimalen Meßbereich durchgeführt werden konnten.

2.8. Berechnungen:

Zum Zweck der Clearance-Berechnungen wurden die Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff als über die Versuchsdauer konstant angesehen und somit von den Mittelwerten der vier Serumproben ausgegangen. Das gleiche gilt für die Serumosmolarität. Diese Werte haben sich zwar wahrscheinlich während der Mannitwirkung durch einen osmotisch bedingten Wassereinstrom aus dem Intrazellularraum in den Extrazellularraum leicht gesenkt (21), diese Senkung liegt aber nur im Bereich von einigen Prozent und ist daher mit unseren Messmethoden nicht genügend genau erfassbar.

Für die Clearance-Berechnungen von Natrium und Kalium dienten die den jeweiligen Zeitabschnitten entsprechenden Serumprobenwerte.

Die Digoxinserumkonzentrationen wurden graphisch aus einer halblogarithmischen linearen Darstellung des zeitlichen Serumspiegelabfalls geschätzt. Dabei wurde eine Halbwertszeit von 32 Stunden angenommen. Diese Halbwertszeit ergibt sich aus den gemessenen Serumzeitverläufen aller sechs Probanden, wenn man diese nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate nach einem einfachexponentiellen Modell (33) korreliert.

Die Clearanceberechnungen wurden nach folgender Formel vorgenom-

men:

$$\text{Clearance} = \frac{\text{C-Urin} * \text{Urinvolumen} * \text{KO}}{\text{C-Plasma} * \text{Periodendauer} * 1.73}$$

wobei C-Urin bzw. C-Plasma die Urin- respektive die jeweiligen Plasmakonzentrationen darstellen und KO die individuelle Körperoberfläche.

Bezüglich der Digoxinclearance ist noch anzumerken, daß im Folgenden mit dem Begriff Digoxinclearance stets die renale Clearance gemeint ist.

Die osmotische Clearance, ein Maß für die durch Mannit verursachte osmotische Diurese (62) ergibt sich aus:

$$\text{Cl-osm} = \frac{\text{Urin-Osmolarität} * \text{Urinvolumen} * \text{KO}}{\text{Plasma-Osmolarität} * \text{Periodendauer} * 1.73}$$

Zur Berechnung der Körperoberflache diente die Formel von Dubois (64):

$$\text{Körperoberfläche} = \text{Grösse(cm)}^{0.725} * \text{Gewicht(kg)}^{0.425} * 0.007184 (\text{qm/cm}^{*}\text{kg})$$

2.9. Statistik:

Als Test für die Signifikanz eines Unterschiedes zwischen den zwei Versuchsphasen wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen angewendet (53). Dabei wurde auf zweiseitige Signifikanz geprüft.

In unserem Fall mit sechs Versuchspersonen (N = 6) müssen alle Differenzen dasselbe Vorzeichen besitzen, d.h. alle Veränderungen müssen in dieselbe Richtung gehen, um auf dem 5%-Niveau signifikant zu sein. Ein höheres Signifikanzniveau als 5% ist bei dieser Stichprobenzahl nach diesem Testverfahren nicht nachweisbar.

Dieser Test wurde deshalb verwendet, weil er keine Normalverteilung bei den Grundgesamtheiten voraussetzt.

2.10. Tabellen und Abbildungen:

In den Tabellen 3.2. bis 3.8. sind die Versuchsergebnisse je Proband dargestellt. Dabei sind als repräsentativ für die Durstperiode die Sammelperioden U1 - U3, für die Diureseperiode die Sammelperioden U5 - U9 (siehe auch Abbildung 2.1.) zusammengefasst und als Mittelwert dargestellt. Um die Streuung deutlich zu machen, sind je Periode die entsprechenden Standardabweichungen (SD) angegeben. Die am Ende der Tabellen aufgeführten Mittelwerte und Standardabweichungen wurden aus den entsprechenden Einzelwerten je Proband, nicht aus den in den Tabellen eingetragenen Mittelwerten je Proband und Versuchsphase berechnet.

Die in der dritten Spalte aufgeführten Differenzen zwischen der Durst- und der Diuresephase sind in Prozent der entsprechenden Mittelwerte angegeben.

In den Abbildungen wurden für die einzelnen Sammelperioden (U1 - U9) die Mittelwerte über alle Probanden gebildet und graphisch dargestellt.

3. E R G E B N I S S E :

3.1. Aufdigitalisierung und Versuch:

Die eine Woche dauernde Aufdigitalisierungsphase verlief bei allen Patienten ohne Komplikationen. Lediglich die Probandin N.M. berichtete von gelegentlichem Palpationen, die aber keine Reduktion der Dosis notwendig machten.

Die Mannitinfusion verursachte bei allen Probanden eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Müdigkeit bis hin zu einer deutlichen Benommenheit. Sowohl der systolische, als auch der diastolische Blutdruck und der Puls fiel im allgemeinen während dieser Phase leicht ab. Eine Ausnahme machten die beiden weiblichen Probandinnen. Bei Probandin N.M. stieg der systolische Blutdruck von 110 auf 120 mmHg an, bei Probandin L.D. der Puls von 64 auf 85 Schläge/min. In Tabelle 3.1 sind die interindividuellen Veränderungen der Kreislaufparameter zusammengestellt.

Proband	vor Mannit			unter Mannit		
	Puls	RR-Sys	RR-Dia	Puls	RR-Sys	RR-Dia
G.C.	80	145	90	60	120	60
M.W.	76	125	80	64	115	75
N.F.	72	110	60	64	100	50
N.M.	72	110	60	64	120	60
L.D.	64	100	60	85	85	55
S.M.	80	110	60	60	105	60
Mittelwerte	74	117	68	66	108	60
SD	6.1	16.0	13.3	9.4	13.7	8.4

Tabelle 3.1.: Puls- und Blutdruck unmittelbar vor (Bettruhe) und Mittelwerte je Proband während der Mannitinfusion. Pulsangaben in Schlägen/min, Blutdruckwerte in mmHg.

3.2. Auswertungen:

3.2.1. Vorbemerkung:

Je Proband wurden grundsätzlich vier Serumproben und neun Urinproben ausgewertet. Dabei stammten die ersten drei Urinproben (U1 - U3) aus der Antidiuresephase, Urinprobe vier (U4) aus der Übergangsperiode bis zur Mannitinfusion und Urinprobe fünf bis neun (U5 - U9) aus der Diuresephase.

Durch Sammelfehler bedingt konnten zwei Urinproben nicht verwendet werden. Es handelt sich dabei um die Probe-2 des Probanden N.F. und Probe-6 des Probanden M.W. Die Serumprobe des Probanden S.M. vom Morgen des Versuchstages (S-2) ging im Routinebetrieb verloren, sodaß von diesem Probanden nur drei Seren ausgewertet wurden. Dasselbe gilt für die für die Digoxinmessung bestimmte Serum-Probe-4 der Probandin L.D. Beim Probanden G.C. wurden in der Antidiuresphase nur zwei statt drei Fraktionen gesammelt. In diesem Fall wurde die Sammelperiode von 6 Uhr abends bis 6 Uhr morgens zu einer Fraktion (U1) zusammengefasst.

Die Einzelergebnisse der Messungen sind im Anhang zusammengestellt.

3.2.2. Messdaten und Berechnungen

3.2.2.1. Urinfluss bei Durst und Diurese

Proband	Durst		Mannit		Differenz
	Urinfluss ml/min	SD	Urinfluss ml/min	SD	in %
G.C.	0.44	0.13	5.42	1.74	+ 1132 %
M.W.	0.78	0.44	5.52	1.92	+ 608 %
N.F.	0.62	0.01	2.89	1.31	+ 366 %
N.M.	0.28	0.03	2.87	1.28	+ 925 %
L.D.	0.34	0.06	6.57	4.24	+ 1832 %
S.M.	1.27	0.93	4.25	2.41	+ 235 %
Mittelwert	0.63	0.53	4.55	2.59	+ 622 %

Tabelle 3.2: Urinfluss der einzelnen Probanden bei Durst und Diurese. Mittelwert und die dazugehörige Standardabweichung (SD) wurde dabei aus den Einzelwerten aller Probanden für die jeweiligen Sammelperioden berechnet.

Im Mittel stieg der Urinfluss um das Sechsfache an ($p<0.05$). Es ergaben sich allerdings relativ grosse interdividuelle Unterschiede in der Steigerung des Urinflusses. Während bei Proband S.M. dieser nur um das 2,3-fache Anstieg, stieg er bei Probandin L.D. auf fast das Zwanzigfache des Antidiuresewertes.

Die Steigerung des Urinflusses während der Diuresephase ist durch zwei einander überlagernde Komponenten bedingt. Zum einen durch

die Mannit-bedingte osmotische Diurese, zum anderen durch die durch orale Flüssigkeitsaufnahme bedingte Wasserdiurese. Dabei ist die Wasserdiurese vom Urinfluss her gesehen der quantitativ wesentlich bedeutendere Faktor. Dies kann man deutlich am Urinflussverhalten bei der Probandin fünf erkennen. Während erwartungsgemäß das spezifische Gewicht des Urins während der osmotischen Diurese bei den Probanden eins bis vier und sechs nur unwesentlich absank, kam es bei der Probandin fünf gegen Ende des Versuches zu einem starken Abfall des spezifischen Gewichtes auf 1003 g/ml. Damit einher ging ein starker Anstieg des Urinflusses von 6 ml/min in der Versuchsperiode acht auf 13 ml/min in der Versuchsperiode neun. Der Grund ist darin zu suchen, daß diese Probandin gegen Ende des Versuches über Durstgefühl klagte und deshalb mehr Flüssigkeit oral zu sich nahm, als die anderen. Der hohe Urinfluss bei dieser Probandin scheint daher vor allem durch eine Wasserdiurese bedingt zu sein.

Um zwischen diesen beiden Effekten unterscheiden zu können, sind in Tabelle 3.3 die Veränderungen der osmotischen Clearance (Cl-Osm) dargestellt.

3.2.2.2. Osmotische Clearance bei Durst und Diurese

Proband	Durst		Mannit		Differenz
	Cl-Osm ml/min	SD	Cl-Osm ml/min	SD	Durst-Mannit in %
G.C.	1.45	0.41	7.79	2.46	437 %
M.B.	1.31	0.46	5.03	0.87	284 %
N.F.	2.04	0.09	7.03	2.93	245 %
N.M.	1.13	0.10	7.49	3.38	563 %
L.D.	1.38	0.23	8.50	5.13	516 %
S.M.	1.93	0.34	8.80	3.52	356 %
Mittelwert	1.51	0.42	7.52	3.13	398 %

Tabelle 3.3: Veränderung der auf die Körperoberfläche normalisierten osmotischen Clearance bei Durst und Mannit-induzierter Diurese.

Erwartungsgemäß sind die interindividuellen Unterschiede hier nicht so groß wie beim Urinfluss. Dieser Parameter stieg unter der Mannit-Diurese um das zwei- bis fünffache, im Mittel um das vierfache an ($p<0.05$). Auch die Probandin fünf, die wie oben dargestellt, einen fast zwanzigfach gesteigerten Urinfluß in der Diuresephase hatte, liegt bei diesem Parameter im Bereich der allgemeinen Veränderungen. Dies erhärtet die Annahme, daß der bei dieser Probandin gegen Ende des Versuches vorhandene hohe Urinfluß zu einem überwiegenden Antei durch eine Wasserdiurese bedingt war.

3.2.2.3.: Kreatininclearance Durst und Diurese

Proband	Durst		Mannit		Differenz
	Kreatinin-Cl		Kreatinin-Cl		Durst-Mannit
	ml/min	SD	ml/min	SD	in %
G.C.	98	4.76	117	15.98	+ 19 %
M.W.	104	11.34	126	16.72	+ 21 %
N.F.	120	3.06	94	4.26	- 22 %
N.M.	82	2.90	87	11.91	+ 6 %
L.D.	85	10.39	96	8.22	+ 13 %
S.M.	108	15.84	120	20.47	+ 11 %
Mittelwert	98	15.61	106	19.56	+ 8 %

Tabelle 3.4: Veränderung der individuellen auf die Körperoberfläche normalisierten Kreatininclearances bei Durst und Mannit-induzierter Diurese.

Mit Ausnahme von Proband N.F. nahm die Kreatininclearance bei allen anderen Versuchspersonen in der Diuresephase von im Mittel 98 auf 106 ml/min leicht zu. Wegen der durch den Probanden N.F. bedingten Ausnahme ist diese Zunahme auf dem 5%-Niveau nicht signifikant.

3.2.2.4.: Harnstoffclearance bei Durst und Diurese

Proband	Durst		Mannit		Anstieg
	Harnstoff-Cl		Harnstoff-Cl		Durst-Mannit
	ml/min	SD	ml/min	SD	in %
G.C.	41	5.99	80	12.01	+ 95 %
M.B.	34	4.29	63	6.82	+ 85 %
N.F.	54	5.60	60	7.68	+ 11 %
N.M.	32	0.38	68	8.02	+113 %
L.D.	40	17.55	66	3.25	+ 65 %
S.M.	40	5.03	64	13.76	+ 60 %
Mittelwert	39	9.88	67	10.78	+ 72 %

Tabelle 3.5: Veränderung der individuellen auf die Körperoberflache normalisierten Harnstoffclearances bei Durst und Mannit-induzierter Diurese.

Die Harnstoffclearance stieg in der Diuresephase bei fünf der sechs Probanden deutlich an. Auch hier macht Proband N.F. ähnlich wie bei der Kreatininclearance mit nur 11 % Anstieg eine Ausnahme. Trotzdem ist der Anstieg auf dem 5%-Niveau statistisch signifikant.

3.2.2.5.: Digoxinclearance bei Durst und Diurese

Proband	Durst		Mannit		Differenz
	Digoxin-Cl		Digoxin-Cl		Durst-Mannit
	ml/min	SD	ml/min	SD	in %
G.C.	101	7.14	109	17.20	+ 8 %
M.B.	271	6.68	284	18.68	+ 5 %
N.F.	122	34.71	124	7.82	+ 2 %
N.M.	175	24.03	206	16.91	+ 18 %
L.D.	128	7.42	176	20.71	+ 38 %
S.M.	122	5.15	131	30.92	+ 7 %
Mittelwert	158	61.85	168	61.17	+ 6 %

Tabelle 3.6: Veränderung der individuellen auf die Körperoberfläche normalisierten Digoxinclearances bei Durst und Mannit-induzierter Diurese.

Die Digoxinclearance lag in den meisten Fällen deutlich über der Kreatininclearance. Lediglich die bei Proband G.C. und N.F. während der Diuresephase gemessenen Werte liegen leicht unter denen der entsprechenden Kreatininclearance. Insgesamt stieg die Digoxinclearance während der Diuresephase um 6% an. Den geringsten Anstieg hatte der Proband N.F. (2%), bei dem als Einzigem auch die Kreatininclearance abgefallen war.

Der Anstieg ist hier, obwohl vom Ausmaß her geringer als der bei der Kreatininclearance, statistisch auf dem 5%-Niveau signi-

fikant.

Allerdings ist, wie sich aus den dargestellten Standardabweichungen ergibt, die Streuung der Digoxinclearancewerte vor allem inter-, weniger intraindividuell deutlich höher, als die der entsprechenden Kreatinin- und Harnstoffclearancewerte.

3.2.2.6.: Natriumclearance bei Durst und Diurese

Proband	Durst		Mannit		Differenz
	Natrium-Cl		Natrium-Cl		Durst-Mannit
	ml/min	SD	ml/min	SD	in %
G.C.	0.32	0.19	1.26	0.42	+ 294 %
M.W.	0.75	0.43	1.86	0.41	+ 148 %
N.F.	0.57	0.04	1.37	0.47	+ 140 %
N.M.	0.26	0.06	1.33	0.22	+ 412 %
L.D.	0.37	0.12	1.80	0.45	+ 386 %
S.M.	0.78	0.06	3.78	1.93	+ 385 %
Mittelwert	0.52	0.28	1.90	1.21	+ 265 %

Tabelle 3.7: Veränderung der individuellen auf die Körperoberfläche normalisierten Natriumclearances bei Durst und Mannit-induzierter Diurese.

Die Natriumclearance stieg im Mittel während der Diurese deutlich auf das mehr als dreieinhalbfache des Ausgangswertes an ($p<0.05$).

3.2.2.7.: Kaliumclearance bei Durst und Diurese

Proband	Durst		Mannit		Differenz
	Kalium-Cl		Kalium-Cl		Durst-Mannit
	ml/min	SD	ml/min	SD	in %
G.C.	3.5	1.21	8.6	3.23	+ 146 %
M.W.	8.2	4.58	12.0	2.42	+ 46 %
N.F.	8.2	5.52	13.2	1.46	+ 61 %
N.M.	5.1	1.80	7.9	1.96	+ 55 %
L.D.	5.9	2.40	9.3	1.21	+ 58 %
S.M.	9.6	4.39	36.2	6.98	+ 277 %
Mittelwert	6.9	3.62	14.7	10.64	+ 113 %

Tabelle 3.8: Veränderung der individuellen auf die Körperoberflache normalisierten Kaliumclearances bei Durst und Mannit-induzierter Diurese.

Auch die Kaliumclearancewerte stiegen, wie man Tabelle 3.7 entnehmen kann, ausnahmslos bei allen Probanden an ($p<0.05$). Das Ausmaß der Steigerung ist allerdings nur etwa halb so groß, wie das bei der Natriumclearance.

3.3. Abbildungen:

3.3.1. Zeitlicher Verlauf von Urinfluss und Clearances von Kreatinin, Harnstoff und Digoxin.

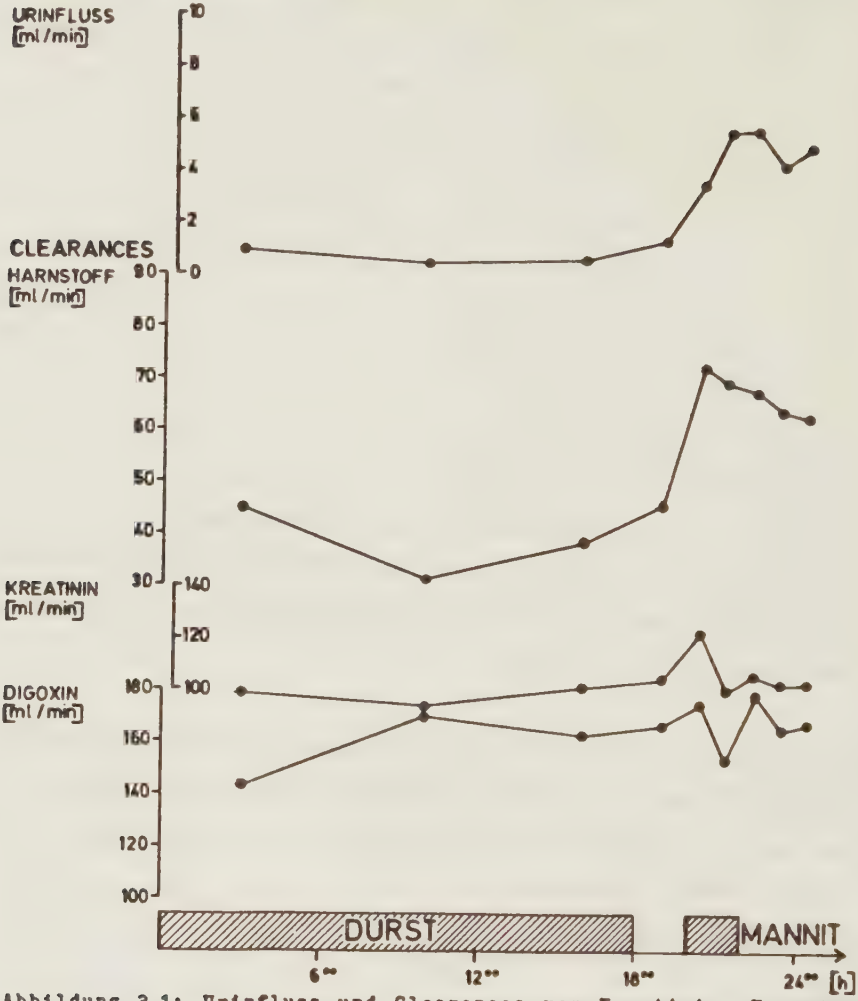

Abbildung 3.1: Urinfluss und Clearances von Kreatinin, Harnstoff und Digoxin, während der Durst- Zwischen- und Diuresephase. Die Werte aller Probanden zu den jeweiligen Sammelperioden (1 - 9) sind gemittelt.

3.3.2. Zeitlicher Verlauf der Clearances von Osmolarität, Natrium, Kalium und des spezifischen Gewichtes der Urinproben.

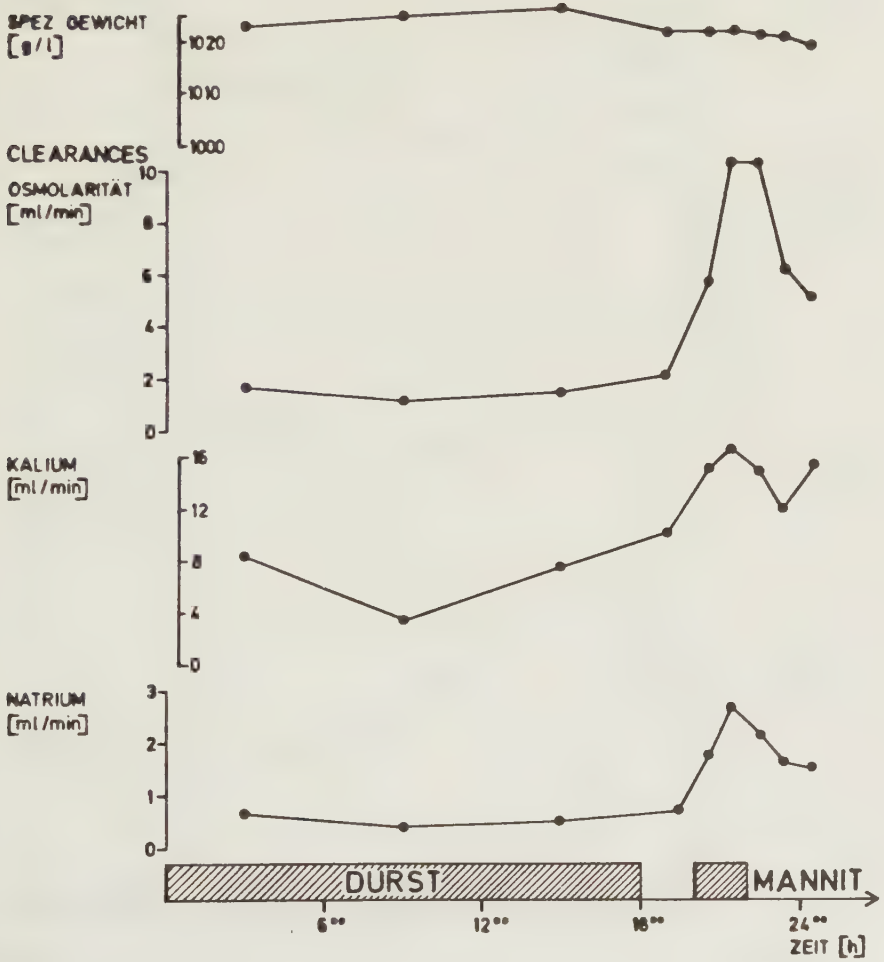

Abbildung 3.2: Spezifisches Gewicht und Clearances von Osmolarität, Kalium und Natrium, während der Durst- Zwischen- und Diuresephase.

3.3.3. Zeitlicher Verlauf der auf die Kreatininclearance normalisierten Clearanceparameter.

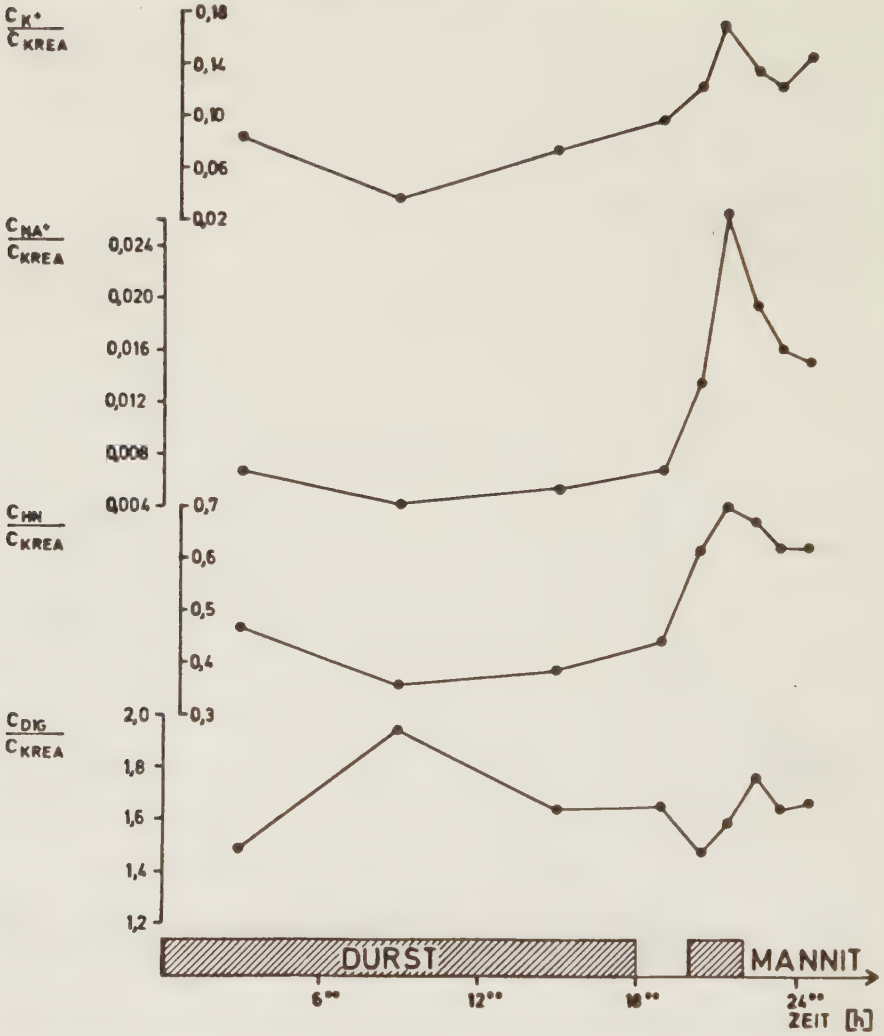

Abbildung 3.3.: Auf die Kreatininclearance normalisierte Clearances von Harnstoff-, Digoxin-, Natrium-, und Kalium während der Durst- Zwischen- und Diuresephase.

3.3.4. Clearanceparameter in Abhängigkeit vom Urinfluß

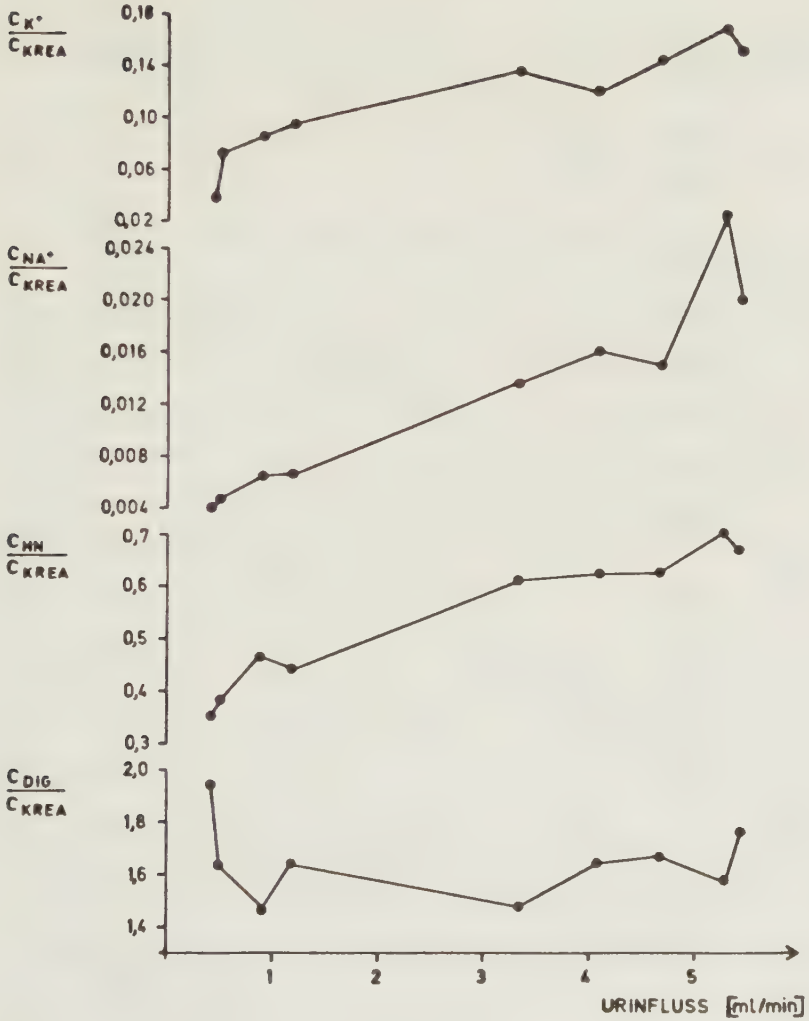

Abbildung 3.4.: Auf die Kreatininclearance normalisierte Harnstoff-, Digoxin-, Natrium- und Kaliumclearance in Abhängigkeit vom Urinfluß.

3.3.5. Clearanceparameter in Abhängigkeit von der Osmolaritäts-clearance.

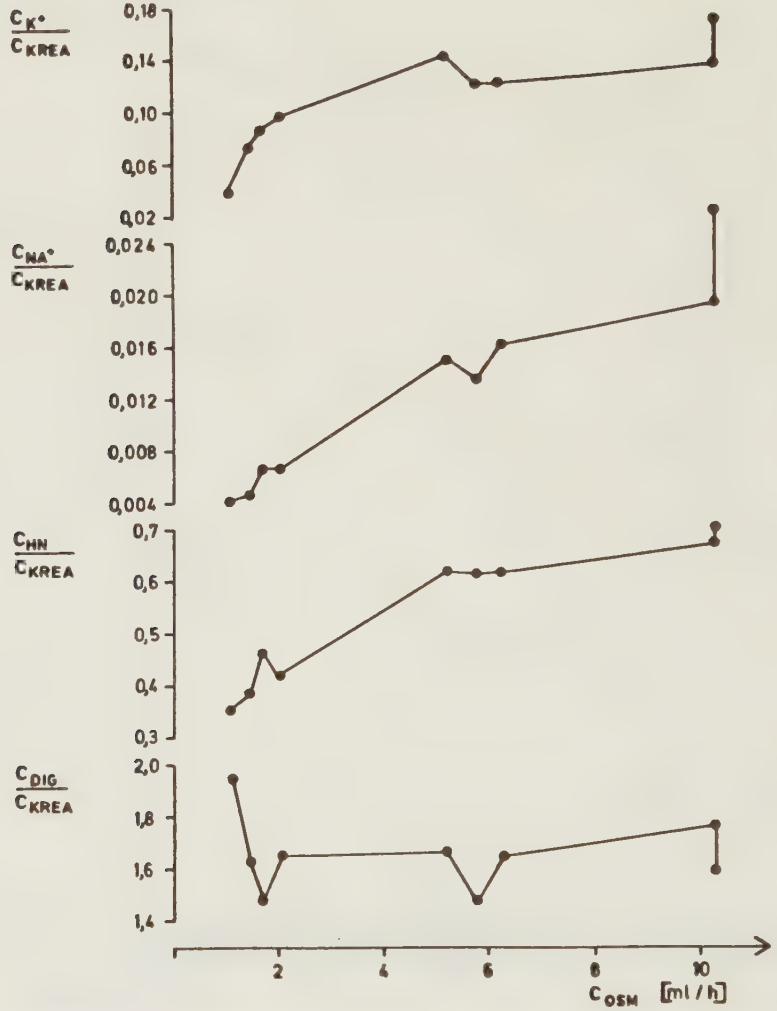

Abbildung 3.5: Auf die Kreatininclearance normalisierte Harnstoff-, Digoxin-, Natrium- und Kaliumclearance in Abhängigkeit von der osmotischen Clearance.

4. D I S K U S S I O N :

4.1. Überblick über die Pharmakokinetik der verwendeten Stoffe.

4.1.1. Digoxin:

4.1.1.1. Nicht-renale Pharmakokinetik des Digoxins

In der vorliegenden Arbeit wurde ß-Acetyl-Digoxin verwendet. Diese Stoffgruppe unterscheidet sich pharmakokinetisch bei oraler Applikation von reinem Digoxin nur durch eine andersartige Resorption, da es während der Resorption im Dünndarm und danach in der Leber vollständig zu reinem Digoxin desacetyliert wird. Nach der enteralen Resorption und Leberpassage liegt also reines Digoxin im Serum vor (38,63).

Der Vorteil der Verwendung dieser Subsanz liegt in der mit ca 80% deutlich gegenüber dem reinen Digoxin erhöhten enteralen Resorptionsquote.

Die Ausscheidung von Digoxin erfolgt mit einer Halbwertszeit von ca. eineinhalb Tagen (7,8,9,10,12,15,16,20,32,33,38,45,47,49) zu etwa 60% - 80% renal, der Rest über den Stuhl (9,10,38,47). Eine Metabolisierung besteht in geringem Ausmaß (8,10,36). Ca. 6,5% - 8% der applizierten Digoxindosis nehmen am enterohepatischen Kreislauf teil (13).

Als eher polares Molekül spielt bei Digoxin im Gegensatz zu

Digitoxin die Eiweißbindung eine kleinere Rolle. Der Anteil wird in der Literatur sehr unterschiedlich zwischen 5% und 46% (7,14,36,40,46,54,56) angegeben. Überwiegend wird von einer Eiweißbindung zwischen 20 und 30% ausgegangen (7,36,40,46,56).

4.1.1.2. Renale Pharmakokinetik des Digoxins.

Im Folgenden soll der Stand der Literatur in Bezug auf die renale Ausscheidung des Digoxins dargestellt werden. In Hinblick auf die Fragestellung unseres Versuchsmodelles sind dabei insbesondere tubuläre Prozesse wie Sekretion und Reabsorption von Interesse.

4.1.1.2.1. Modellversuche an Tieren

1958 untersuchte Malvin (41) durch eine Stop-Flow Technik am Hund die Fragestellung, ob Digoxin tubulär resorbiert wird. Dabei ließ sich eine Resorption im proximalen und distalen Tubulus nachweisen.

Diese Ergebnisse konnten von Towbin 1964 (60) und Doherty 1969 (11) mit einer ähnlichen Technik bestätigt und der Ort der Resorption noch genauer lokalisiert werden. Der maximale Resorptionort wird dabei von Towbin am distalen Ende des proximalen Tubulus gerade unterhalb der Stelle an der die maximale Glucoseresorption stattfindet angegeben. Nach den Ergebnissen von Doherty ist der Ort der maximalen Resorption in der Nähe des proximalen Teiles des distalen Tubulus gelegen, sei aber auch beidseits davon,also im proximalen Tubulus, in der Henleschen Schleife und im distalen Tubulus, nachweisbar.

Von Doherty wird allerdings kritisch angemerkt, daß unter normalen Umständen des 'free flow' (im Gegensatz zu den künstlich erzeugten 'stop flow' Verhältnissen im Versuch) möglicherweise die zur Verfügung stehende Zeit nicht ausreiche, daß eine genügende Menge Digoxin in den Blutstrom rückresorbiert werden könne.

Dem entsprechen könnte ein Befund desselben Autors (10), wonach bei Hunden mit chirurgisch induziertem Diabetes insipidus trotz wesentlich erhöhtem Urinfluss keine höhere Digoxinausscheidung gegenüber einer Normalpopulation gefunden werden konnte. Dieses Ergebnis liesse sich allerdings auch dadurch erklären, daß sich die fehlende ADH-Wirkung erst am distalen Tubulus und am Sammelrohr auswirkt, sodass eine am proximalen Tubulus angreifende Resorption davon unbeeinflusst bliebe.

Roman und Kauker (52) untersuchten dieselbe Problematik 1976 mittels einer Mikroinjektionstechnik bei Ratten. Dabei ergab sich nach einer freien tubulären Filtration eine dem Konzentrationsgradienten folgende Nettoresorption im proximalen und eine Nettosekretion gegen einen Konzentrationsgradienten im distalen Tubulusanteil. 40% einer radioaktiv markierten in den Beginn des proximalen Tubulus injezierten Digoxindosis verliessen die tubuläre Flüssigkeit, wogegen bei Injektion in den distalen Anteil des proximalen Tubulus die gesamte Dosis aus dem Urin wiedergewonnen werden konnte. Da das Verhältnis der Digoxinkonzentrationen im proximalen Tubulus und dem umgebenden Plasma bei 1.3 zugunsten der Plasmakonzentration lag, wird daraus geschlossen, dass die Rückresorption entlang einem Konzentrationsgradienten

erfolgt, der durch eine isotone Flüssigkeitsresorption entsteht.

Bemerkenswert an den Ergebnissen dieser Arbeit erscheint noch, daß entgegen der sonst üblichen Annahme einer Proteinbindung und einer entsprechend verminderten glomerulären Filtration, hier zu Beginn des proximalen Tubulus die gesamte injezierte Digoxinmenge zurückgewonnen werden konnte. Die Autoren führen dieses, in Widerspruch zur üblichen in der Literatur vertretenen Ansicht, auf die versuchsbedingte Infusion einer hypertonen Kochsalzlösung zurück, die möglicherweise die Proteinbindung des Digoxins reduziert haben könne.

Mit einem weniger eingreifenden und daher eher physiologischen Zuständen entsprechenden Versuchsmodell konnte schliesslich auch noch Gibson 1981 (24) beim Hund eine Rückresorption wahrscheinlich machen. Bei einer Infusion von Kochsalzlösung, Mannit und Furosemid ergab sich eine Erhöhung des Verhältnisses der Digoxin zur Inulinclearance bei Kochsalz und Mannit, nicht jedoch bei Furosemid, obwohl auch bei der letztgenannten Maßnahme Urinflussraten in der gleichen Grössenordnung wie bei Kochsalz und Mannit erreicht wurden. Daraus wird geschlossen, daß weniger eine Erhöhung des Urinflusses per se, als vielmehr eine Erhöhung des renalen Blutflusses die tubuläre Rückresorption hindert. Das Fehlen eines Effektes bei Furosemid kann dabei gut mit einer Lokalisation der Rückresorption im proximalen Tubulus erklärt werden, da Furosemid im wesentlichen erst nach dem proximalen Tubulus durch eine Hemmung der Na-Rückresorption in der Henleschen Schleife und dem distalen Tubulus wirksam wird.

Auf das mögliche Ausmaß einer tubulären Rückresorption lässt schliesslich noch die Tatsache schliessen, daß das Digoxin- zu Inulinclearanceverhältnis bis auf 0.18 absank, sodaß in diesem Fall mehr als zu 80% des filtrierten Digoxins rückresorbiert worden sein müsste.

Schliesslich lässt der Anstieg der Clearanceverhältnisse von Digoxin und Inulin von 0.58 auf 1.28 bei der Kochsalzdiurese bzw. von 0.54 auf 1.13 bei der Mannitdiurese noch den Schluss auf eine tubuläre Sekretion zu. Zu berücksichtigen ist dabei, daß bei der Berechnung der Digoxinclearance nur der um die individuelle Proteinbindung verminderte und deshalb voll filtrierbare Digoxinanteil berücksichtigt wurde.

Einen weiteren Hinweis auf das Vorhandensein tubulärer Sekretions und Resorptionsprozesse liefert die ebenfalls an Hunden durchgeführte Arbeit derselben Autoren (22), bei der festgestellt wurde, daß eine Erhöhung des Serumdigoxinspiegels um das 10-fache die Digoxinclearance um mehr als die Hälfte senkte, wobei die Inulinclearance gleich blieb. Als Erklärungsmöglichkeiten werden von den Autoren diskutiert entweder eine Sättigung oder eine Hemmung eines aktiven sekretorischen tubulären Transportmechanismusses für Digoxin. Für letzteren wird von den Autoren die Hemmung eines Na-K-ATPase abhängigen Transportprozesses in Erwägung gezogen, da ein Einfluss von Digoxin auf einen solchen zumindest am Herzen vermutet wird.

In einer anderen Arbeit untersuchen dieselben Autoren den Einfluss von Chinidin auf die renale Clearance von Digoxin beim Hund

(23). Nach selektiver Infusion von Chinidin in die linke Nierenarterie ergab sich ein signifikanter Clearanceabfall von Digoxin bei gleichbleibender Inulinclearance. Die Autoren schliessen daraus, daß tubuläre Prozesse bei der renalen Digoxinausscheidung beteiligt sein müssen. Ob der Effekt auf eine Hemmung der Sekretion oder auf eine Steigerung der Reabsorption zurückzuführen sei, könne daraus allerdings nicht gefolgert werden.

Erwähnenswert an den beiden letztgenannten Arbeiten erscheint noch, daß schon während der Kontrollperioden zu Beginn der Versuche bei einigen Hunden die tubuläre Sekretion, bei anderen die Resorption überwog. Dies könnte auf grössere vorbestehende interindividuelle Unterschiede bezüglich des tubulären Ausscheidungsverhaltens hinweisen.

Es gibt aber auch Untersuchungen am Hund, aus denen gefolgert wurde, daß tubuläre Prozesse bei der Ausscheidung von Digoxin keine, oder eine nur unwesentliche Rolle spielen.

So fand Risler (51) beim Hund keinen Unterschied im Verhältnis der Clearances von Digoxin und Inulin vor und nach Senkung des renalen arteriellen Druckes auf 2/3 des Ausgangswertes. Das Digoxin- zu Inulinclearanceverhältnis lag bei 0.8, was mit einer alleinigen freien glomerulären Filtration bei einer zu 20% angenommenen Eiweißbindung erklärbar wäre. Dieses Ergebnis sei nach Meinung dieser Autoren vereinbar mit dem Fehlen wesentlicher tubulärer Resorptionsmechanismen für Digoxin. Die Digoxinausscheidung entspräche daher über einen weiten Bereich von arteriellen Perfusionsdrucken und Urinflussraten im wesentlichen der

filtrierten Menge.

Gierke (25) untersuchte die Digoxinausscheidung beim Hund vor und nach künstlich erzeugter Azotämie. Mit Ausnahme eines Hundes korrelierte die Abnahme der Kreatininclearance mit der der renalen Digoxinclearance, woraus ebenfalls auf eine eher geringere Beudeutung tubulärer Prozesse geschlossen werden könne. Andererseits ergibt sich schon aus den auf die Kreatininclearance normalisierten Digoxin-Clearancewerten zu Beginn des Versuches eine breitere interindividuelle Streuung, die z.Teil erheblich von den theoretisch bei alleiniger glomerulärer Filtration zu postulierenden ca 80% (der Kreatininclearance) abweichen.Mindestens ein Hund wies initial eine mehr als doppelt so hohe Digoxin- als Kreatininclearance auf, sodaß zumindest für diesen Hund eine tubuläre Sekretion als wahrscheinlich anzunehmen ist.

Geht man davon aus, daß die beiden zuletzt zitierten Arbeiten von Risler und Gierke tubuläre Prozesse nicht ausschliessen, sondern eher eine vorrangige Bedeutung der glomerulären Filtrationsrate bei der Digoxinausscheidung nahelegen, so kann man das Ergebnis der Tiermodelle dahingehend zusammenfassen, dass zumindest beim Hund und bei der Ratte neben einer freien Filtration des nicht proteingebundenen Digoxinanteils auch tubuläre Sekretion und Reabsorption eine Rolle spielen.

Die Rückresorption scheint dabei eher im proximalen Tubulusanteil lokalisiert zu sein. Das Ausmaß der Sekretion bzw. Rückresorption im Tubulus kann dabei eine bedeutende Rolle spielen. So scheint etwa die Hälfte des glomerulären Loads wieder resorbiert, bzw.

durch Sekretion die Digoxinausscheidung gemessen am glomerulär filtrierten Anteil verdoppelt werden zu klönnen.

4.1.1.2.2. Ergebnisse beim Menschen:

Am Menschen sind die meisten der oben beschriebenen Clearancemodelle wegen der Grösse der erforderlichen Eingriffe nicht durchführbar. Umso vielfältiger wurde versucht durch eher indirekte Hinweise und Methoden das renale Ausscheidungsverhalten von Digoxin beim Menschen zu klären.

An Parametern, die Rückschlüsse auf das renale Ausscheidungsverhalten erlauben sollten, wurden dabei untersucht die Abhängigkeit vom Plasmaspiegel, der Urinfluss, das Verhältnis und die Korrelation zur Kreatinin-, Inulin- und Harnstoffclearance und der Einfluß von verschiedenen tubulär ausgeschiedenen Medikamenten.

4.1.1.2.2.1. Clearance-Vergleiche

Eine enge Korrelation der Digoxinclearance zu der von Substanzen, die tubulär weder sezerniert noch rückresorbiert werden, wie etwa Kreatinin oder Inulin kann als Hinweis gewertet werden, daß diese Prozesse auch bei der Digoxinausscheidung keine bedeutende Rolle spielen. Besteht umgekehrt eher eine Korrelation zu beispielsweise tubulär stark rückresorbierten Stoffen, wie etwa Harnstoff, so könnte man eher auf das Bestehen eines Rückresorptionsmechanismusses für Digoxin schliessen.

Ein Vergleich der absoluten Höhe der Digoxin- und Kreatinin bzw.

Inulinclearance sollte ferner zumindest im Nettoeffekt eine Aussage über das Bestehen einer tubulären Sekretion oder Rückresorption ermöglichen.

Da Inulin und, mit Einschränkungen, auch Kreatinin, tubulär weder sezerniert noch rückresorbiert werden, können die Clearances dieser beiden Substanzen als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate angesehen werden. Liegt die Clearance eines Stoffes darüber, so muß von einer Netto-Sekretion, liegt sie darunter, von einer Netto-Rückresorption des in Frage stehenden Stoffes ausgegangen werden. Beim Digoxin ist allerdings noch die Eiweißbindung zu berücksichtigen, weswegen für die glomeruläre Filtration nur der um die Eiweißbindung verminderte Anteil anzusetzen ist.

Kramer (36) fand bei der Untersuchung der Eliminationskinetik von 3H-Methyl-Digoxin bei 6 gesunden Probanden Clearancewerte von im Mittel 73 ml/min. Da dies unter Berücksichtigung einer vom Autor zu 46% angenommenen Eiweißbindung den gemessenen Kreatininclearances und damit der jeweiligen glomerulären Filtrationsrate entsprach, wird daraus geschlossen, daß das Ergebnis mit dem Fehlen von tubulären Transportprozessen vereinbar sei.

Dagegen fand Doherty (12,15) eine enge Korrelation zur Kreatininclearance im Verhältnis 1:1 bei Untersuchungen an gesunden Nierentransplantationsspendern vor und nach Nephrektomie (r=0.909). Die Digoxiclearance nahm dabei parallel mit der Kreatininclearance ab.

Okada (48), Bloom und Nelp (5) Ohnhaus (47),und Jusko (31) unter-

suchten die Digoxinausscheidung bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. Bei den ersten beiden Untersuchungen ergab sich eine enge (Okada r=0.93) Korrelation zur Kreatininclearance. In der Arbeit von Jusko findet sich eine ausreichende Korrelation bei 18 von 21 der untersuchten Personen. Zwei der drei Ausreisser werden von ihm mit möglicherweise vorliegenden renalen oder meßtechnischen Interaktionen anderer Medikamente (Reserpin und Spironolakton) erklärt.

Bei den zuletzt genannten Arbeiten (5,12,15,31,47,48) bestand eine Korrelation im Verhältnis 1:1. Das heißt, die gemessenen Digoxinclearances entsprachen dem Absolutwert nach den Kreatininclearancewerten.

Daraus läßt sich nun zwar einerseits schliessen, daß die glomeruläre Filtration den wesentlichen Einflußfaktor auf die renale Ausscheidung von Digoxin darstellt, umgekehrt wird man, unter Berücksichtigung einer ins Gewicht fallenden die Plasmaeiweißbindung, daraus auch folgern müssen, daß im Nettoeffekt in diesen Studien eine tubuläre Sekretion vorgelegen haben müßte.

Steiness (56) verglich die Clearances von Inulin und Digoxin bei 13 nierengesunden aber chronisch herzinsuffizienten Patienten. Sie fand dabei ein Digoxin- zu Inulinverhältnis von 1.46 ohne, bzw. von 1.94 mit Berücksichtigung einer Eiweißbindung von 25%. Bei 9 der Patienten wurde anschliessend Spironolacton appliziert. Darunter näherte sich die korrigierte Digoxinclearance der Inulinclearance. Da sich ein ähnlicher Effekt bei gleichzeitiger Gabe von Triamteren ergab schliest die Autorin, daß bei der

renalen Ausscheidung von Digoxin ein unspezifischer tubulärer Transportprozess beteiligt ist, der etwa für die Hälfte der renalen Digoxinausscheidung verantwortlich ist.

Damit vereinbar sind die Ergebnisse von Ohnhaus (47), der bei niereninsuffizienten Patienten die Eliminationskonstanten von Digoxin bestimmte. Dabei ergab sich neben einer hohen Korrelation dieses Parameters zur Kreatininclearance, eine signifikant gegenüber der Kreatininclearance (im Mittel 40.8 ml/min) erhöhte Digoxinclearance (im Mittel 58.2 ml/min), wenn man die Plasmaeiweißbindung berücksichtigt. Letztere wurde von ihm entsprechend einer eigenen früheren Arbeit mit 30% in Rechnung gestellt (14).

Isalo (30) fand bei Untersuchungen an älteren Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion zwar eine Korrelation zur Kreatininclearance (r=0.60), die Steigung der Regressionsgeraden lag aber über 1, sodaß mit zunehmender Kreatininclearance die Digoxinclearance überproportional anstieg. Betrachtet man die in dieser Untersuchung gefundenen Clearancequotienten von Digoxin und Kreatinin genauer, so ergibt sich teilweise ein Verhältnis von deutlich unter eins, in der Mehrzahl der Fälle eines von über eins. Im Mittel lag die auf die Körperoberfläche normalisierte Clearance mit 73 ml/min deutlich über der entsprechend berechneten Kreatininclearance von 61 ml/min. Dabei ist eine Eiweißbindung des Digoxins noch nicht berücksichtigt.

Einen Schluss auf eine tubuläre Sekretion lassen auch die Ergebnisse von Keller (33) zu, der bei fünf gesunden Probanden Digoxinclearances fand, die im Mittel um 40% über den entsprechenden

Creatininclearances lagen.

Halkin (28) verglich bei 41 Patienten, wovon bei den meisten eine prärenale Azotämie vorlag, die Digoxinclearance mit der von Creatinin und Harnstoff. Da die Harnstoffclearance besser als die Kreatininclearance mit der Digoxinclearance korrelierte, zieht er daraus den Schluss, daß Digoxin ähnlich wie Harnstoff einer tubulären Rückresorption unterliege. Dazu passt auch der Befund, daß die Digoxinclearance eine Abhängigkeit vom Urinfluß zeigte. Bei einigen Patienten war der Digoxin- zu Kreatininclearancequotient grösser als eins, sodaß auch eine tubuläre Sekretion als wahrscheinlich angenommen wird.

Das letztere Ergebnis wird durch eine spätere Arbeit desselben Autors (27) gestützt, in welcher er die renale Digoxinausscheidung bei Neugeborenen und Kindern untersuchte. Er fand mit zunehmendem Alter eine Zunahme der renalen Digoxinausscheidung, wobei gleichzeitig die Digoxinclearance immer deutlich über der Creatininclearance lag. Dieses Ergebnis könnte mit einer, mit dem Alter zunehmenden Sekretions- und Filtrationsleistung der Niere erklärt werden. Interessant an dieser Arbeit ist noch, daß im Gegensatz zu der vorgehend zitierten Untersuchung hier die Kreatininclearance besser als die Harnstoffclearance mit der des Digoxins korrelierte. Als mögliche Ursache für diese Differenz wird vom Autor die Existenz bzw. das Fehlen einer prärenalen Azotämie diskutiert.

Die Ergebnisse der Clearancevergleiche am Menschen lassen sich daher folgendermaßen zusammenfassen:

Mit Ausnahme der Arbeit von Kramer (36) ergeben sich aus allen anderen Arbeiten Hinweise auf eine tubuläre Sekretion von Digoxin, da die um die Eiweißbindung bereinigte Digoxinbclearance in diesen Arbeiten über der Kreatininclearance lag. Auf das Vorhandensein einer Rückresorption läßt dagegen nur die Arbeit von Halkin schließen, wonach die Digoxinclearance mehr der Harnstoffclearance als der Kreatininclearance ähnelte. Dem stehen allerdings die Befunde der anderen Autoren entgegen, die eine hohe Korrelation der Digoxinclearance mit der Kreatininclearance fanden.

4.1.1.2.2.2. Abhängigkeit vom Urinfluss

Ein weiterer Ansatzpunkt das tubuläre Verhalten von Digoxin zu klären liegt darin, den Einfuss unterschiedlicher Urinflußraten auf die Digoxinclearance zu prüfen. Eine Abhängigkeit könnte dabei eine tubuläre Rückresorption wahrscheinlich machen, da bei erhöhtem tubulärem Fluß weniger Zeit für eine Rückresorption zur Verfügung steht.

Die entsprechenden überwiegend auf eine Abhängigkeit vom Urinfluss hinweisenden Tierversuche wurden schon oben besprochen.

Von Steiness (56,58) liegen dazu zwei unterschiedliche Ergebnisse vor. Während in der ersten Arbeit 1974 (56) an 13 Patienten mit Herzinsuffizienz ein Einfluß unterschiedlicher spontaner Urinflußraten nicht erkennbar war und dementsprechend folgerichtig eine tubuläre Resorption eher verneint wurde, fand sich in der

Arbeit von 1982 (58) eine entsprechende Korrelation. In dieser Studie wurde das renale Ausscheidungsverhalten von 6 gesunden Probanden nach i.v. Injektion einer Digoxindosis über drei Tage verfolgt und mit der Kreatininclearance, sowie zusätzlich zu Beginn mit der Inulinclearance verglichen. Die spontanen Urinflußraten lagen dabei zwischen 0.67 und 13.5 ml/min.

Halkin fand in seiner oben schon erwähnten Arbeit (28) an Patienten mit prärenaler Azotämie ein ähnliches Ergebnis. Auch er konnte eine Korrelation der Digoxinclearance zu den spontanen unterschiedlichen Urinflußraten nachweisen.

Überraschend ist deshalb, daß die meisten Untersuchungen, die den Einfluß von Furosemid auf die Digoxinclearance prüften, trotz einem meist drastisch erhöhten Urinfluss, keinen Einfluss auf die Digoxinclearance erkennen ließen.

Eine solche fand zwar Mc Allister (44), nicht aber Brown (6), Tilstone (59), Bacynski (1), Falch (19) und Pall (49). Falch (19) überprüfte zusätzlich den Einfluß einer Erhöhung der Urinflußrate durch Thiazide. Auch dort ergab sich keine Änderung.

Bisset (4) verglich die Serumhalbwertszeiten und die 7-Tages Urinausscheidung von zwei Patienten mit Diabetes insipidus mit stark ADH-bedingter Erhöhung des Urinflusses mit den entsprechenden Daten von Patienten mit Herzinsuffizienz, ohne daß sich ein signifikanter Unterschied nachweisen ließ.

Zusamenfassend lässt sich daher feststellen, daß zwar von einigen

Autoren eine Abhängigkeit der renalen Digoxinausscheidung vom Urinfluß gefunden wurde, von anderen Autoren dies aber verneint wird. Interessant erscheint, daß weder eine Furosemid- noch eine ADH-bedingte Erhöhung des tubulären Urinflusses einen Einfluß zu haben scheint. Dies könnte den Schluß nahelegen, daß eine eventuell bestehende Reabsorption im proximalen Tubulusanteil stattfinden müßte, da beide Substanzen im distalen Tubulus bzw. im Sammelrohr ihren Wirkungsort haben.

4.1.1.2.2.3. Abhängigkeit vom renalen Blutfluß

Diese Fragestellung untersuchte Cogan (7) an acht herzinsuffizienten Patienten. Eine i.v.-Applikation von Nitroprussid und Hydralazin erhöhte in beiden Fällen die renale PAH-Clearance und somit den renalen Blutfluß, ohne daß die glomeruläre Filtrationsrate beeinflußt wurde. Gleichzeitig erhöhte sich die totale renale Digoxinclearance um 50%, was vom Autor mit einer Steigerung der tubulären Sekretion erklärt wird.

Eine tubuläre Resorption wird dagegen eher für unwahrscheinlich gehalten, da sich die Digoxinclearances der beiden Kontrollperioden trotz einem, um Faktor zwei differierenden Urinfluss nicht unterschieden.

4.1.1.2.2.4. Einfluß unterschiedlicher Plasmaspiegel

Isalo (30) untersuchte die Bioverfügbarkeit von drei unterschiedlichen Digoxinpräparaten. Dabei ergab sich, daß die auf die tägliche Dosis bezogene prozentuale Digoxinausscheidung bei höhe-

ren Plasmaspiegeln trotz der in diesen Fällen meist eingeschränkten Nierenfunktion anstieg. Dieses Ergebnis könnte man als einen Hinweis auf einen, von der Höhe des Plasmaspiegels abhängigen, Sekretionsmechanismus deuten.

Steiness fand in zwei Untersuchungen sowohl bei herzinsuffizienten Patienten (57), als auch bei gesunden Probanden (58) einen Anstieg der tubulären Sekretion mit steigenden Plasmaspiegeln. Der Anstieg nahm mit zunehmendem Plasmaspiegel ab, was die Autorin eine Sättigung des Sekretionsprozesses bei hohen Plasmaspiegeln vermuten läßt.

Dieses Ergebnis konnte Waldorf (61) aus derselben Arbeitsgruppe um Steiness in einer Studie an vier Herzkranken und vier gesunden Probanden bestätigen. Nach einer Einmaldosis (i.v.) von 0.75 mg Digoxin war die in den ersten 24 Stunden gemessene Digoxinclearance signifikant niedriger, als die in den Folgeperioden, also bei niedrigeren Plasmaspiegeln, gemessene. Unter einer gleichzeitigen Behandlung mit Spironolacton trat dieser Clearanceanstieg nicht auf. Daraus wurde geschlossen, daß für Digoxin eine tubuläre Sekretion besteht, deren Ausmaß mit zunehmenden Plasmaspiegeln ansteigt und ein Maximium erreichen kann. Durch Spironolacton scheine dieser Mechanismus gehemmt, oder sogar blockiert werden zu können.

Ein derartiger Effekt von Spironolacton ist aber nicht unumstritten. So fand Masson (43) keinen Unterschied in der renalen Clearance von Digoxin ohne und mit gleichzeitiger Spironolactonbehandlung.

Im Widerspruch dazu stehen auch die Befunde von Ochs (45) und Okada (48). Ochs untersuchte die Digoxinausscheidung bei neun gesunden Probanden bei jeweils drei verschiedenen initialen Digoxindosen (0.5, 1.0 und 1.5 mg). Weder die Digoxinclearance, noch die Eliminationshalbwertszeit änderten sich unter den verschiedenen Dosen signifikant. Ähnlich fand Okada bei 19 Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz eine lineare Beziehung zwischen der kumulativen 24-Stundenausscheidung von Digoxin und dem Plasmaspiegel. Beide Autoren schließen daraus auf eine dosisunabhängige renale Ausscheidungskinetik des Digoxins.

Der Einfluß unterschiedlicher Plasmaspiegel auf die renale Digoxinausscheidung ist daher als umstritten zu bezeichnen. Während Isalo und die Arbeitsgruppe um Steiness einen diesbezüglichen Einfluß fanden und damit eine aktive Sekretion von Digoxin in das Tubuluslumen annehmen, ist die Digoxinausscheidung nach den Ergebnissen von Ochs und Okada dosisunabhängig, was eine Sekretion eher unwahrscheinlich macht.

4.1.1.2.3. Zusammenfassung der renalen Pharmakokinetik

Den Stand der Literatur zur Problematik der renalen Digoxinausscheidung kann man daher wie folgt zusammenfassen:

Digoxin wird entsprechend dem nicht proteingebundenen Anteil frei glomerulär filtriert und wahrscheinlich aktiv tubulär sezerniert. Der durch aktive Sekretion ausgeschiedene Anteil scheint dabei bis zur Hälfte der gesamten renal ausgeschiedenen Digoxinmenge

ausmachen zu können.

Eine tubuläre Reabsorption ist zwar im Tierversuch nachgewiesen, für den Menschen bisher aber nicht gesichert.

Falls eine tubuläre Reabsorption stattfindet, scheint sie im proximalen Tubulus lokalisiert zu sein. Dafür spricht die Lokalisation, die man bei den Stop Flow Versuchen bei Hunden fand, sowie das Fehlen eines Einflußses distal des proxmalen Tubulus ansetzender Substanzen wie Furosemid und ADH. Bis zu 50% der glomerulär filtrierten Menge scheint dabei wieder resorbiert werden zu können.

Die Tatsache, daß sich Sekretions- und Reabsorptionsvorgänge gegenseitig quantitativ aufheben können, mag eine Erklärung dafür sein, daß vor allem in der älteren Literatur die Tendenz bestand, die renale Digoxinausscheidung mit einer alleinigen glomerulären Filtration ohne nachfolgende tubuläre Prozesse zu erklären.

4.1.2. Kreatinin:

Kreatinin ist eine vom Körper selbst produzierte Substanz, die zum grössten Teil beim Muskelstoffwechsel anfällt. Unter normalen Bedingungen, d.h. ohne grössere körperliche Aktivität, wie sie z.B. unter unseren Versuchsbedingungen herrschte, kann daher von einem konstanten Serumspiegel ausgegangen werden (18). Der Kreatininserumspiegel ist unter diesen Bedingungen nur von der Körpermuskelmasse abhängig.

Kreatinin ist nicht proteingebunden, wird glomerulär frei filtriert und tubulär bei normalen glomerulären Filtrationsraten weder sezerniert noch reabsorbiert.

Bei einer erniedrigten GFR ist allerdings eine aktive tubuläre Sekretion in Betracht zu ziehen (32). Dieselbe Einschränkung gilt, wenn höhere Kreatininserumspiegel vorliegen (17). Falls in den beiden erwähnten Fällen eine tubuläre Sekretion eine Rolle spielt, müssen Interaktionen mit anderen Drogen, die ebenfalls tubulär sezerniert werden, berücksichtigt werden (32).

Wenn man obige Einschränkungen beachtet, kann die Kreatininclearance als gute Näherung der Inulinclearance und damit der glomerulären Filtrationsrate dienen (18,47).

4.1.3. Harnstoff:

Harnstoff, ein Abbauprodukt aus dem Eiweißstoffwechsel, wird renal frei filtriert, tubulär nicht sezerniert, aber abhängig von der Höhe des Urinflusses tubulär passiv reabsorbiert (26).

Goldstein (26) wies nach, daß dabei während niedriger Urinflußraten eine Resorption sowohl im proximalen, als auch im distalen Tubulusanteil stattfindet, bei hohen Urinflussraten jedoch fast nur mehr im proximalen Anteil. Auch die Rückresorption im proximalen Tubulus ist durch Mannit hemmbar.

Unter Verwendung dieser Erkenntnis kann man daher die Harnstoffclearance als Kontrollmodell für die Ausscheidung eines Stoffes, für den man eine passive tubuläre Reabsorption vermutet, heranziehen.

4.1.4. Mannit:

Mannit ist ein osmotisches Diuretikum, das klinisch vor allem zur Behandlung des akuten Hirnödems und von oligourischen Zuständen eingesetzt wird (62).

Mannit wird oral nicht resorbiert, bei parenteraler Applikation kaum metabolisiert und daher zum größten Teil unverändert renal durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die tubuläre Resorption ist minimal (62).

Für die renale Pharmakokinetik ist bedeutsam, dass Mannit die glomeruläre Filtrationsrate steigern kann. Mehrere, einander überlagernde, Einflüsse werden dafür in der Literatur (62) als ursächlich in Frage kommend diskutiert:

1. Als osmotisches Agens bewirkt Mannit eine Flüssigkeitsverschiebung aus dem Intrazellulärraum (vorwiegend aus Erytrozyten) in den Extrazellularraum.

   Durch die dadurch bewirkte Volumenerhöhung im Extrazellularraum wird ein erhöhter renaler Plasmafluß durch das Nephron erzeugt, der wiederum zu einer gesteigerten

glomerulären Filtrationsrate führt.

2. Ebenfalls durch die akute Flüssigkeitsverschiebung aus dem Intrazellularraum in den Extrazellularraum bewirkt, sinkt im letzteren der systemische onkotische Druck. Im Glomerulum hat dieser Effekt ebenfalls eine erhöhte Filtrationsrate zur Folge, da durch die geringere onkotische Bindung mehr freies Wasser zur Filtration zur Verfügung steht.

3. Daneben sollen noch vaskuläre Effekte eine Rolle spielen. So wird ein vasodilatatorischer Effekt auf die Endothelzellen im Glomerulum vermutet, der ebenfalls durch die Flüssigkeitsverschiebung in den Extrazellularraum verursacht werden soll. Auch dadurch könnte es zu einer verstärkten Durchblutung der Glomerula kommen, die wiederum eine erhöhte Filtrationsrate verursachen kann.

Der Wirkungsmechanismus der osmotischen Diurese durch Mannit wird seit den Arbeiten von Seely (55) durch zwei tubuläre Mechanismen erklärt. Zum einen durch eine osmotische Hemung der Wasser- und in geringerem Ausmaß daraus folgend auch der Natriumresorption im proximalen Tubulus. Daraus resultiert ein verminderter Gradient für die passive Natrium -und Wasserreabsorption im aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife (21,55,62), sodaß auch dort eine Verminderung der Wasser- und Natriumresorption erfolgt.

Der Effekt in der Henleschen Schleife ist dabei zwar der mengen-

mäßig Bedeutendere, setzt aber den Effekt im proximalen Tubulus voraus. Vor allem der Effekt in der Henleschen Schleife wird noch durch die oben erwähnte, durch Mannit verursachte Steigerung des medullären Blutflusses begünstigt (62).

Mannit eignet sich daher als Testsubstanz bei pharmakokinetischen Fragestellungen, bei denen untersucht werden soll, ob die in Frage stehende Substanz einer durch Wasser oder Natrium bedingten passiven Rückresorption im proximalen Tubulus oder im aufsteigenden Ast der Henleschen Schleife unterliegt. Bei einer durch Mannit induzierten Diurese müßte die Rückresorption dieses Stoffes gehemmt werden, und damit die Clearance ansteigen.

4.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse.

Im folgenden sollen zunächst die Rahmenparameter des Versuchsmodells diskutiert werden. Wie sich die Ausscheidung des Digoxins unter diesen Bedingungen verhielt wird im darauf folgenden Abschnitt dargestellt.

4.2.1 Das Versuchsmodell der osmotischen Diurese

Der geringe Urinfluss und das hohe spezifische Gewicht der Urinproben aus der Durstperiode zeigen, daß bei allen Probanden während der Kontrollperiode eine ausgeprägte Antidiurese bestand.

Während der Diuresephase sank das spezifische Gewicht der Urinproben trotz eines deutlich erhöhten Urinflusses nur unwesentlich ab (Abb. 3.2). Eine Ausnahme machte dabei nur die Probandin L.D., bei der das spezifische Gewicht des Urins in der letzten Urinprobe (U9) auf 1003 g/l absank. Diese Probandin hatte wegen starken Durstgefühls in dieser Periode eine grössere Menge Wasser zu sich genommen. Das Absinken des spezifischen Gewichts in diesem speziellen Fall ist dadurch hinreichend mit einer ausgeprägten ADH-bedingten Wasserdiurese zu erklären.

Das hohe spezifische Gewicht des Urins während der Diuresephase bei gleichzeitig hohen Urinflußraten kann dabei durch das ausgeschiedene osmotisch wirksame Mannit erklärt werden.

Während der Diuresephase stieg der Urinfluss im Mittel von 0.63

auf 4.55 ml/min an. Der Anstieg war aber individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Den kleinsten Anstieg mit 235% hatte Proband S.M., den größten die Probandin L.D. mit 1832%. Neben der normalen interindividuellen Streuung dieser Werte können zwei versuchsbedingten Ursachen dabei eine wesentliche Rolle gespielt haben. Zum einen ein individuell unterschiedicher Hydrationszustand vor Versuchsbeginn, zum anderen die individuell unterschiedliche orale Wasseraufnahme während der Mannitdiurese.

Von diesen beiden Parametern unabhängig ist die osmotische Clearance. Eine Änderung dieses Parameters sollte im wesentlichen nur von der zugeführten Menge der osmotisch wirksamen Substanz (Mannit) abhängen.

Der Anstieg der osmotischen Clearance von durchschnittlich 1.53 auf 7.52 ml/min läßt auf eine deutliche osmotische Diurese schliessen. Ähnliche Werte erhielt z. B. Goldstein (26) bei Untersuchungen über den Einfluss von Mannit auf die renale Harnstoffausscheidung.

4.2.2. Digoxin- und Kreatininclearance

Da die Kreatininclearance, wie oben dargestellt, die glomeruläre Filtrationsrate repräsentiert, stellt der Quotient aus Digoxin- und Kreatininclearance ein Maß für das Vorliegen von tubulären Funktionen dar. Liegt dieser Quotient über 1, so ist von einer tubulären Nettosekretion auszugehen, liegt er darunter, so lässt dies auf eine Nettorückresorption schließen.

In dieser einfachen Form gilt diese Aussage allerdings nur bei frei filtrierbaren Substanzen, also in unserem Fall z.B. für Harnstoff, oder Natrium. Bei Digoxin wird dagegen nur der nicht an Eiweiß gebundene freie Anteil glomerulär filtriert. Der Anteil der Eiweißbindung wurde im Versuch nicht direkt bestimmt, so daß dieser Parameter aus der Literatur schätzungsweise übernommen werden muß. Dies ist wegen der in der Literatur vorhandenen stark unterschiedlichen diesbezüglichen Befunde, die von 1-10% (14) bis 46% (54) reichen, nicht unproblematisch. Als Ursache für diese stark differierenden Ergebnisse kommen unterschiedliche Techniken der Eiweißbestimmung (Gelfiltration, Äqilibrium-Dialyse, Ultrazentrifuge, Ultrafiltration) in Frage (35). Es ist aber auch nicht auszuschliessen, daß bezüglich der Eiweißbindung grÖssere interindividuelle Unterschiede bestehen. Es erscheint daher problematisch, die Eiweißbindung als fixen geschätzten Anteil in Rechnung zu stellen. Deshalb soll bei der folgenden Betrachtung von der jeweils vorsichtigsten Annahme ausgegangen werden.

Im Folgenden werden zunächst die im Versuchsverlauf gemessen relevanten Clearanceparameter betrachtet ohne Beachtung der der versuchsspezifischen Manipulationen. Diese Einflüsse werden im Anschluss daran diskutiert.

4.2.2.1. Digoxin- Kreatinin-Clearanceverhältnis im gesamten Versuchsverlauf.

4.2.2.1.1. Tubuläre Sekretion

Unter der vorsichtigen Annahme, daß im ungünstigsten Fall prak-

tisch keine Eiweißbindung vorgelegen haben könnte, ergibt sich folgendes Ergebnis:

Die im Versuchsverlauf bei allen Probanden über alle Perioden gemessenen Digoxin- zu Kreatininclearancequotienten liegen zwischen 0.79 (Proband N.F.) und 2.91 (Proband M.W.). In 46 von 51 Clearance-Messungen überstieg die Digoxinclearance die entsprechende Kreatininclearance (Clearancequotient > 1). Werte unter 1 kamen nur bei 2 Probanden (G.C. und N.F.) vor. Daraus läßt sich schließen, daß zumindest bei den 4 übrigen Probanden, die zu jedem Zeitpunkt ein Digoxin- zu Kreatininclearanceverhältnis von über 1 aufwiesen, während des gesamten Versuchsverlaufes eine tubuläre Sekretion des Digoxins vorgelegen hat.

4.2.2.1.2. Tubuläre Rückresorption:

Geht man zur Beurteilung einer tubulären RÜckresorption vorsichtigerweise von einer hohen Plasmaeiweißbindung von ca 45% aus, so kÖnnte man eine solche annehmen, wenn Clearanceverhältnisse von weniger als 55% gemessen worden wären. Dies war nicht der Fall. Den kleinsten diesbezüglichen Wert hatte Proband N.F. mit 0.79. Um bei diesem Einzelwert eine Nettorückresorption von Digoxin annehmen zu kÖnnen, müsste man eine Eiweißbindung von deutlich weniger als 20% postulieren. Die meisten übrigen Clearancequotienten liegen wie oben schon dargestellt deutlich über 1. Daraus ergibt sich, daß eine, die Sekretion übersteigende, tubuläre Rückresorption zwar durch die Versuchsergebnisse in einigen Fällen nicht ausgeschlossen werden kann, diese aber insgesamt wohl eher unwahrscheinlich erscheint.

4.2.2.1.3. Interindividuelle Streuung

Der Befund, daß die interindividuelle Streuung der Digoxinclearance größer ist, als die intraindividuelle (Tabelle 3.6), könnte zu der Annahme führen, daß möglicherweise erhebliche interindividuelle Unterschiede in der tubulären Digoxinausscheidung bestehen. Ob diese interindividuellen Unterschiede auf Grund eines unterschiedlichen tubulären Sekretions- oder Reabsorptionsverhaltens zustande kommen, lässt sich daraus alleine jedoch nicht ableiten. Auch ein interindividuell unterschiedliches Ausmaß der Plasmaeiweißbindung oder eine intraindividuell unterschiedliche Metabolisierungsrate des Digoxins könnten als Erklärungsmöglichkeit für diesen Effekt diskutiert werden. Da diese Parameter nicht bestimmt wurden, muß diese Frage offen gelassen werden.

4.2.2.2.Diurese und Antidiurse

Im folgenden sollen die Veränderungen der Clearanceparameter im Versuchsverlauf diskutiert werden.

Im Vergleich zur Durstperiode stieg die Kreatininclearance bei 5 Probanden zwischen 6% und 21% an, bei einem (Proband N.F.) nahm sie deutlich um 22 % ab. Im Mittel ergab sich ein Anstieg um 8%.

Die Digoxinclearance stieg bei allen Probanden zwischen 2% und 38%, im Mittel - ähnlich wie die Kreatininclearance - um 6% an.

Den insgesamt gesehen fast identischen Anstieg der Kreatinin- und

Digoxinclearance könnte man so interpretieren, daß für beide Veränderungen dieselbe Ursache maßgeblich ist. Da bei den vorliegenden Versuchsbedingungen mit normalen Serumkreatininspiegeln und nicht eingeschränkter Nierenfunktion eine Veränderung in der tubulären Ausscheidung des Kreatinins unwahrscheinlich ist, kann der Anstieg der Kreatininclearance während der Diuresephase am ehesten mit einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate erklärt werden. Daß, und auf Grund welcher pathophysiologischen Mechanismen eine Mannit-induzierte Diurese eine Steigerung der glomerulären Filtration hervorrufen kann, wurde oben schon diskutiert.

Schließt man den glomerulären Effekt aus, indem man die auf die Kreatininclearance normalisierte Digoxinclearance betrachtet, so ergibt sich bei 3 Probanden (G.C., M.W. und S.M.) ein Abfall um 11%, 16% und 4%, bei den übrigen (N.F., N.M. und L.D.) ein Anstieg um 24%, 12%, und 25%.

Diese in ihrer Tendenz konträren interindividuellen Verläufe lassen für sich betrachtet keinen Schluss auf ein während der Diuresephase verändertes tubuläres Verhalten der Digoxinclearance zu. Im Folgenden soll daher versucht werden, das Verhalten der Digoxinclearance in Bezug auf tubuläre Prozesse unter weiteren Aspekten zu betrachten.

4.2.3. Digoxin- und Harnstoffclearance

Die Harnstoffclearance stieg bei allen Probanden während der Diuresephase an. Betrachtet man den um glomeruläre Effekte bereinigten Harnstoff- Kreatininclearancequotienten, so ergibt sich ein Anstieg zwischen 33% (Proband N.F.) und 107% (Probandin N.M.). Im Mittel betrug er 60%.

Die Digoxinclearance unterscheidet sich also bei unterschiedlichen tubulären Urinflußraten in ihrem Verhalten deutlich von dem Clearanceverhalten einer typisch tubulär resorbierten Substanz wie z.B. Harnstoff.

4.2.4. Digoxin und Natriumclearance.

Sowohl die absoluten Clearances als auch die auf die Kreatininclearance normalisierten Natriumclearances liessen unter der osmotischen Diurese einen deutlichen Anstieg um das etwa zweieinhalbfache erkennen.

Dieser Effekt kann durch folgenden Mechanismus erklärt werden:

Normalerweise folgt im proximalen Tubulus Wasser passiv dem aktiv resorbierten Natrium, sodaß das Natrium/Wasser Verhältnis innerhalb und ausserhalb des Tubulus stets isoosmotisch bleibt. Unter Mannit wird dagegen Wasser im Tubuluslumen osmotisch gebunden, sodaß von Beginn des Tubulus an nicht genügend Wasser dem Natriumausstrom folgen kann. Dadurch entsteht im Laufe des proximalen Tubulus eine immer größer werdende transtubuläre Natriumkonzen-

tration, gegen die der aktive Natriumresorptionsprozess anarbeiten muß. Gegen Ende des proximalen Tubulus kommt deswegen die Natriumresorption schliesslich zum Stillstand, sodaß im Nettoeffekt mehr Natrium im Tubuluslumen verbleibt (21).

Für unseren Versuch von Bedeutung dabei ist, daß durch den nachgewiesenen starken natriuretischen Effekt die Wirksamkeit der osmotischen Diurese auch im proximalen Tubulus bestätigt wird.

4.2.5. Digoxin- und Kaliumclearance

Die Kaliumclearance stieg in der Diuresеperiode im Vergleich zur Durstperiode ebenfalls zwischen 46% und 277%, im Mittel um 113% an. Damit ist der Anstieg etwa einhalb so groß wie der der entsprechenden Natriumclearances.

Auch dieses Ergebnis bestätigt die Wirksamkeit der osmotischen Diurese.

4.2.6. Einfluß unterschiedlicher Urinflußraten:

Der Urinfluß ist eine GrÖsse, die sich aus zwei einander überlagernder Diureseursachen zusammensetzt. Aus der durch die orale Flüssigkeitszufuhr in der Zwischenphase und der Mannitphase induzierten Wasserdiurese und der nur in der letzteren vorhanden drch Mannit bedingten osmotischen Diurèse.

Dabei verursacht die Wasserdiurese in erster Linie einen erhöhten Urinfluß im distalen Tubulus und am Sammelrohr, die osmotische Diurese wird dagegen schon im proximalen Tubulus wirksam und verursacht eine Steigerung des Urinflusses schon im proximalen Tubulus.

In Abbildung 3.3 ist die Abhängigkeit der auf die Kreatininclearance normalisierten Clearanceparamter vom Urinfluß dargestellt. Auch hier ergibt sich im Prinzip kein anderes Ergebnis. Während die normalisierten Harnstoff und Elektrolytclearances bei erhöhtem Urinfluß signifikant ($p<0.05$) ansteigen, eribt sich bei Digoxin ein indifferentes Ergebnis.

4.2.7. Einfluß der osmotischen Clearance

Den Einfluß der wasserinduzierten Diurese kann man eliminieren, indem man die osmotische Diurese betrachtet. Bei dieser Betrachtungweise kommt ein etwaiger Effekt durch eine Steigerung des Urinflusses im proximalen Tubulusanteil deutlicher zur Darstellung, da nur die osmotische Diurese in beiden Tubulusanteilen eine Steigerung des Urinflusses bewirkt.

Das Ergebnis ist in Abbildung 3.4. dargestellt. Es unterscheidet sich im wesentlichen nicht von den vorher getroffenen Aussagen. Ein eindeutiger signifikanter ($p<0.05$) Anstieg der tubulären Ausscheidung ist wieder nur bei der auf die Kreatininclearance normalisierten Harnstoff- und den entsprechenden Elektrolytclearances zu erkennen, während die normalisierte Digoxinclearance wieder ein unsignifikantes ($p>0.05$) Ergebnis zeigt.

4.2.8. Schlußfolgerung:

Faßt man diese Ergebnisse zusammen, so ist folgendes festzuhalten:

1. Durch die osmotische Diurese kam es im Vergleich zur Durstperiode im Mittel zu einem Anstieg der Kreatininclearance. Dieser ist am ehesten durch ein Ansteigen der glomerulären Filtrationsrate erklärbar. Dieser Anstieg ist bekannt und in der Literatur als typisch für eine durch Mannit ausgelöste osmotische Diurese beschrieben. Als ursächlich dafür wird diskutiert ein erhöhter renaler Plasmafluß durch eine Volumenverschiebung in den Extracellularraum, eine Senkung des onkotischen Druckes und vasodilatatorische Effekte im Glomerulumbereich.

2. Die auf die Kreatininclearance normalisierten Clearances von von Harnstoff, Natrium und Kalium stiegen unter der osmotischen Diurese signifikant ($p < 0.05$) an. Dies kann in Übereinstimmung mit entsprechenden Ergebnissen aus der Literatur mit einer Abnahme der tubulären Rückresorption unter der osmotischen Diurese erklärt werden.

Die im Versuch vorgenommene pharmakologische Manipulation war also geeignet, deutlich sichtbare Veränderungen in den Clearances von typisch tubulär aktiv (Natrium und Kalium) oder passiv (Harnstoff) rückresorbierten Substanzen zu verursachen.

3. Dagegen konnte keine signifikante Veränderung der auf die

Kreatininclearance normalisierten Digoxinclearance unter der osmotischen Diurese nachgewiesen werden ($p>0.05$).

Daraus kann nun nicht der Schluss gezogen werden, daß Digoxin tubulär nicht rückresorbiert wird. Denn die Clearancemessungen erlauben nur eine Aussage über den Nettoeffekt der pharmakologischen Manipulation auf die renale Digoxinausscheidung. Es wäre daher durchaus auch denkbar, daß durch die osmotische Diurese nicht nur die tubuläre Rückresorption, sondern auch die tubuläre Sekretion gleichsinnig beeinflußt wurde, sich diese beiden Vorgünge gegenseitig kompensieren und deshalb im Nettoeffekt keine Veränderung sichtbar wird.

Als Ergebnis der Untersuchung ist daher festzustellen, daß durch eine durch Mannit erzeugte klinisch wirksame osmotische Diurese eine Nettobeinflussung der renalen tubulären Digoxinausscheidung nicht nachgewiesen werden konnte.

5. Zusammenfassung

5.1. Theoretischer Hintergrund

Digoxin ist eine bei Herzinsuffizienz und Herzrhytmusstörungen häufig eingesetzte Substanz. Da dessen therapeutische Breite verhältnismäßig gering ist und die Substanz überwiegend über die Niere ausgeschieden wird, sind Kenntnisse über die renale Digoxinausscheidung von großer klinischer Bedeutung.

Der Stand der Literatur zu diesem Problem läßt sich wie folgt zusammenfassen:

Digoxin wird mit dem nicht eiweißgebundenen Anteil frei glomerulär filtriert. Eine aktive tubuläre Sekretion erscheint nach neueren Arbeiten am Menschen gesichert zu sein. Dagegen konnte eine am Tier gefundene tubuläre passive Rückresorption beim Menschen bisher nicht nachgewiesen werden.

Einen Beitrag zu der Frage, ob Digoxin tubulär rückresorbiert wird soll die vorliegende experimentelle Arbeit durch die Verwendung einer klassischen Clearancemethode liefern.

Die zugrundeliegende Überlegung ist dabei folgende:

Es gibt tierexperimentelle Hinweise, daß Digoxin im proximalen Tubulusanteil rückresorbiert wird. Da die Rückresorption passiv dem im proximalen Tubulus rückresorbierten Wasser folgen soll,

müsste man, falls eine Rückresorption von Digoxin vorliegt, eine erhöhte Digoxinausscheidung finden, wenn man die passive Wasserrückresorption im proximalen Tubulus hemmt.

Eine Hemmung der passiven Wasserrückresorption im proximalen Tubulus kann man durch eine mit Mannit induzierte osmotische Diurese erzwingen, da dabei osmotisch durch Mannit gebundenes Wasser im proximalen Tubulus zurückgehalten wird und somit weniger Wasser im proximalen Tubulus rückresorbiert werden kann.

Wenn Digoxin also im proximalen Tubulus passiv dem Wasser folgend rückresorbiert würde, dann müßte man unter einer Mannit-induzierten Diurese einen Anstieg der Digoxinclearance erkennen können.

Um den in Frage stehenden Effekt deutlicher herauszuheben, wurde der Diuresephase eine antidiuretische Phase vorgeschaltet.

In diesem physiologischen Zustand ist der Plasmafluß im proximalen Tubulus unverändert, dagegen besteht im distalen Tubulus und in den Sammelrohren eine ADH-bedingte maximale Wasserrückresorption. Sollte Digoxin dort rückresorbiert werden, so müsste die auf die Antidiurese folgende Steigerung des Urinflusses auch im distalen Tubulus und in den Sammelrohren zu einer Steigerung der Digoxinclearance führen.

5.2. Methode

Sechs gesunde Probanden nahmen an der Studie teil. Nach einer gründlichen Aufklärung und Voruntersuchung wurde während einer Woche eine Aufsättigung mit ß-Acetyldigoxin durchgeführt. Der eigentliche Versuch erstreckte sich über zwei Tage. Vom Mittag des ersten Tages bis zum Mittag des zweiten Tages wurde eine Durstphase ohne Flüssigkeitszufuhr durchgeführt. Daran schloss sich eine zweistündige Übergangsphase mit Flüssigkeits- und Nahrungaufnahme an. Schliesslich wurde über zwei Stunden eine dem jeweiligen Körpergewicht angepasste 20% Mannitlösung infundiert und die Ausscheidung über weitere drei Stunden beobachtet.

Während des gesamten Versuchsablaufes wurden vier Serumproben und neun Urinproben gesammelt und darin die Konzentrationen von Kreatinin, Digoxin, Harnstoff, Natrium, Kalium und die Osmolarität bestimmt. Ausserdem wurden das spezifische Gewicht und die Volumina der Urinproben ermittelt.

5.3. Ergebnisse

Urinfluss, sowie die Clearances von Digoxin, Harnstoff, Natrium, Kalium und der Osmolarität stiegen während der Diuresephase im Vergleich mit der vorangehenden Durstphase signifikant an ($p<0.05$). Die Kreatininclearance stieg im Versuchsverlauf im Mittel zwar ebenfalls um 8% an, dieser Anstieg war aber nicht signifikant auf dem 5% Niveau.

Dabei war der Anstieg des Urinflusses, sowie der Clearances von

Harnstoff und den Elektrolyten Natrium und Kalium, sowie der Osmolarität auch klinisch relevant. Die Digoxinclearance stieg dagegen zwar formal statistisch signifikant, vom klinischen Ausmaß her jedoch nur unwesentlich um im Mittel 6% an. Die Steigerung der Digoxinclearance lag somit in derselben Grössenordung wie der Anstieg der Kreatininclearance.

Da Kreatinin unter den vorliegenden Versuchsbedingungen nur glomerulär filtriert und weder tubulär sezerniert noch rückresorbiert wird, kann der mittlere Anstieg der Kreatininclearance am ehesten mit einer durch Mannit bedingten Steigerung der glomerulären Filtrationsrate erklärt werden.

Eliminiert man den Einfluß unterschiedlicher glomerulärer Filtrationsraten, indem man jeweils die auf die Kreatininclearance normalisierten Clearances betrachtet, so ergibt sich ein signifikanter ($p<0.05$) Anstieg der diesbezüglich normalisierten Clearances von Harnstoff, Natrium, Kalium und der Osmolarität. Dagegen findet sich bei der entsprechend normalisierten Digoxinclearance kein signifikantes Ergebnis. Dieser Parameter stieg bei drei Probanden an, bei den drei anderen fiel er im Versuchsverlauf ab.

Ein entsprechendes Ergebnis ergibt sich, wenn man den Einfluß der unterschiedlichen Urinflußraten und der osmolaren Clearance betrachtet. Auch dort findet sich ein deutlicher Anstieg der Harnstoff-, Natrium- und Kaliumclearance bei hohen Urinflussraten, der sich bei der Digoxinclearance wiederum nicht nachweisen lässt.

Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten konnte nicht gefunden werden.

Clearancemessungen erlauben unmittelbar keine Unterscheidung zwischen tubulärer Sekretion und Rückresorption, sondern gestatten nur Aussagen über Nettoeffekte von Sekretion und Resorption. Rückschlüsse auf die Ursache einer etwaigen Clearanceveränderung können vielmehr nur mittelbar aus der Art der pharmakologischen Manipulation geschlossen werden. Deshalb könnte z.B. im vorliegenden Fall eine durch die osmotische Diurese verursachte Hemmung der Rückresorption durch eine gleichzeitig stattfindende Verminderung der Sekretion maskiert worden sein.

Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, daß zwar durch den signifikanten Anstieg der auf die Kreatininclearance normalisierten Clearances von Harnstoff, Natrium und Kalium eine klinisch bedeutsame Abnahme der tubulären Rückresorption während der osmotischen Diuresephase im Vergleich zur Durstphase erreicht wurde, sich jedoch eine signifikante Nettobeinflussung der entsprechend normalisierten Digoxinclearance nicht nachweisen ließ.

Dagegen weisen unabhängig von der osmotischen Diurese die Clearancequotienten von Digoxin und Kreatinin auf eine tubuläre Nettosekretion hin, da in 46 von 51 Clearancemessungen die Digoxinclearance bereits ohne Berücksichtigung der Eiweißbindung des Digoxins die Kreatininclearance überstieg. Dies steht in Übereinstimmung mit den in der jüngeren Literatur beschriebenen Ergebnissen in denen überwiegend eine tubuläre Nettosekretion von Digoxin beschrieben wird.

Herrn Dr. W. Meister danke ich für die Überlassung dieses Themas. Sowohl seine Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Versuche, als auch seine wertvollen theoretischen Anregungen waren mir eine große Hilfe.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 Baczynski R., Kokor F.
Der Einfluss von Furosemid auf die Beta-Methyl-Digoxin-Ausscheidung im Urin
Dtsch.Med.Wschr 103:662, 1978

2 Baylis E. M., Hall M. S., Lewis G., Marks V.
Effects of Renal Function on Plasma Digoxin Levels in Elderly Ambulant Patients in Domiciliary Practice
Brit.Med.J. 1:338, 1972

3 Bennett W. M., Porter G. A.
Endogenous Creatin Clearance as a Clinical Measure of Glomerular Filtration Rate
Brit.Med.J 9:84, 1971

4 Bisset J. K., Doherty J. E.,Flanigan W. J.,Dalrymple G. V. Gammill J., Sherwood J.
Turnover Studies in Diabetes Insipidus
Amer.J.Card. 31:327, (1973)

5 Bloom P. M., Nelp W.B.
Relationship of the excretion of tritiated digoxin to renal function.
Am.J.Med.Sc. 44:133, 1966

6 Brown D. D., Dormois J. C., Abraham G. N.,

Effect of Furosemide on the Renal Excretion of Digoxin
Clin.Pharmacol.Ther 20:395, 1976

7 Cogan J. J., Humphreys M. H., Carlson C. J., Benowitz N. L., Rapaport E.
Acute Vasodilator Therapy Increases Renal Clearance of Digoxin in Patients with Congestive Heart Failure
Circulation 64:973, 1981

8 Doherty J. E., Perkins W.
Studies with Tritiated Digoxin in Human Subjects after Intravenous Administration.
Am.Heart.J. 63:528, 1962

9 Doherty J. E., Perkins W. H. W., Wilson M. C.
Studies with Tritiated Digoxin in Renal Failure.
Amer.J.Med. 37:536, 1964

10 Doherty J. E.
The Clinical Pharmacology of Digitalis Glycosides: A Review.
Amer.J.Med.Sc. 255:382, 1968

11 Doherty J. E., Ferrell C. B., Towbin E. J.
Localization of The Renal Excretion of the Tritiated Digoxin
Amer.J.Med.Sci. 258:181, 1969

12 Doherty J. E., Flanigan W. J., Patterson R. M., Dalrymple G. V.
The Excretion of Tritiated Digoxin in Normal Human

Volunteers Before and After Unilateral Nephrectomy
Circulation 15:555, 1969

13 Doherty J. E., Flanigan W.J., Murphy M. L., Bulloch M. D.,
Dalrymple G. L., Beard O. W., Perkins W.H.
Tritiated Digoxin: Enterohepatic Circulation, Absorption,
and Excretion Studies in Human Volunteers
Circulation 42:867, 1970

14 Doherty J. E. and Hall W.H.
Tritiated Digoxin XV: Serum Protein Binding in Human
Subjects
Amer.J.Cardiol. 28:326, 1971

15 Doherty J. E., Flanigan W. J., Dalrymple G. V.,
Excretion and Turnover Times in Normal Donors Before and
After Nephrectomy and in the Paired Recipient of the Kidney
After Transplantation.
Amer.J.Cardiol. 29:470, 1972

16 Doherty J. E.
Digitalis Glycosides: Pharmacokinetics and their Clinical
Implications
Ann.Int.Med. 79:229, 1973 ?

17 Dossetor J. B.,
Creatininemia Versus Uremia
The Relative Significance of Blood Urea Nitrogen and Serum
Creatinine Concentrations in Azotemia

Ann.Int.Med 65:1287,1966

18 Duarte C. G., Elveback L. R., Liedtke R. R.
Renal Function Tests
Clinical Laboratoy Procedure and Diagnosis
in Renal Function Tests Edited by Duarte C. G. Boston 1980

19 Falch D.
The Influence of Kidney Function, Body Size and Age on
Plasma Concentration and Urinary Excretion of Digoxin
Acta Med.Scand. 194:251, 1973

20 Gault M. H., Sudgen D., Maloney C., Ahmed M., Tweeddale M.
Biotransformation and Elimination of Digoxin with Normal and
Minimal Renal Function
Clin.Pharmacol.Ther. 25:499, 1979

21 Gennari F. J., Kassirer J. P.
Osmotic Diuresis
New Engl.J.Med 291:714, 1974

22 Gibson T. P., Quintanilla A. P.
The Renal Clearance of Digoxin is Dependent upon the
Serum Digoxin Concentration.
J.Pharmacol.Exp.Ther 215:681, 1980

23 Gibson T. P., Quintanilla A.
Effect of Quinidine on the Renal Handling of Digoxin
J.Lab.Clin.Med. 96:1062, 1980

24 Gibson T. P., Quintanilla A. P.
Effect of Volume Expansion and Furosemide Diuresis on the Renal Clearance of Digoxin.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 219:54, 1981

25 Gierke K. D., Perrier D., Mayersohn M., Marcus F. I.
Digoxin Disposition Kinetics in Dogs Before and During Azotemia
J.Pharmacol.Exp.Ther 205:459, 1978

26 Goldstein M. H., Lenz P. R., Levitt M. F.
Effect of Urine Flow Rate on Urea Reabsorption in Man: Urea as a Tubular Marker
J.Appl.Physiol 26:594, 1969

27 Halkin H., Radomsky M., Millman P., Almog S.,Blieden L., Boichis H.
Steady State Serum Concentrations and Renal Clearance of Digoxin in Neonates, Infants and Children.
Eur.J.Clin.Pharmacol. 13:113, 1978

28 Halkin K., Sheiner L. B., Peck C. C., Melmon K. L.
Derterminants of the Renal Clearance of Digoxin
Clin.Pharmacol.Ther 17:385, 1975

29 Harth O.
Resorption von Ionen und Wasser
In: Physiologie des Menschen. Hrsg: Schmidt R.F. und

Thews G.
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 19. Auflage 1977

30 Isalo E., Ruikka I.
Serum Levels and Renal Excretion of Digoxin in the Elderly
Acta med.Scand 196:59, 1974

31 Jusko W. J., Szefler S. J., Goldfarb A. L.
Pharmacokinetic Design of Digoxin Dosage Regimens in Relation to Renal Function
J.Clin.Pharmacol 14:525, 1974

32 Kampmann J.P., Hansen J.M.
Glomerular Filtration Rate and Creatinine Clearance
Br.J.Clin.Pharmac 12:7,1981

33 Keller F., Blumenthal H. P., Maertin K., Rietbrock N.
Overall Pharmacokinetics During Prolonged Treatment of Healthy Volunteers with Digoxin and ß-Methyldigoxin.
Europ.J.clin.Pharmacol. 12:387, 1977

34 Keller F., Molzahn M., Ingerowski R.
Digoxin Dosage in Renal Insufficiency: Impracticality of Basing it on the Creatinine Clearance, Body Weight and Volume of Distribution
Eur.J.Pharmacol. 18:433, 1980

35 Koup J. R., Greenblatt D. J., Jusko W. J., Smith T. W. and Koch-Weser J.

Pharmacokinetics of Digoxin Normal Subjects after Intravenous Bolus and Infusion Doses
J.Pharmacokinet. Biopharm 3:181, 1975

36 Kramer P. B., Scheler F.
Eliminationskinetik verschiedener Herzglykoside
Dtsch.med.Wschr. 97:1485, 1972

37 Kraupp O.
Pharmakodynamische Beeinflussung der Rhythmik, Dynamik und Durchblutung des Herzens.
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Hrsg: Forth W., Henschler D. Rummel W. S.189
B.I. Wissenschaftsverlag Mannheim Wien Zürich
2. Auflage 1977

38 Krebs R.
Klinische Pharmakologie der Herzglykoside
Beiträge zur Kardiologie, Bd 14,Perimed Verlag Erlangen 1980

39 Lehmann H. U., Witt E., Temmen L., Hochrein H.
Lebensbedrohliche Digitalisintoxikationenen mit und ohne saluretische Zusatztherapie
Dtsch.med.Wschr 103:1566, 1978

40 Lukas D. S., De Martino A. C.
Binding of Digitoxin and Some Related Cardenolides to Human Plasma Proteins
J.Cin.Invest 48:1041, 1969

41 Malvin R. L., Wilde W.S., Sullivan L.P.
Localization of Nephron Transport by Stop Flow Analysis
Amer.J.Physiol 194:135, 1958

42 Marcus F. I., Burkhalter L., Cuccia Carol, Pavlovic J. and Kapadia G. G.
Administration of Tritiated Digoxin with and without a Loading Dose
Circulation 34:865, 1966

43 Masson J. P., Bass O., Baur H. R., Ohnhaus E.E.
Zur Eliminationskinetik des Digoxin vor und während Spironolactonbehandlung
Klin.Wochenschr 56:1071, 1978

44 McAllister R. G., Howell S. M., Gomer M. S., Selby J. B.
Effect of Intravenous Furosemide on the Renal Excretion of Digoxin
J.Clin.Pharmacol 16:110, 1976

45 Ochs H. R., Greenblatt D. J., Bodem G., Harmatz J. S.
Dose-Independent Pharmacokinetics of Digoxin in Humans
Amer.Heart.J. 96:507, 1978

46 Ohnhaus E. E., Spring P. and Dettli L.
Protein Binding of Digoxin in Human Serum
Europ.J.Clin.Pharmacol. 5:34, 1972

47 Ohnhaus E. E., Spring P., Dettli L.
Eliminationskinetik und Dosierung von Digoxin bei Patienten mit Niereninsuffizienz.
Dtsch.med.Wschr. 99:1797, 1974

48 Okada R., Hager W. D., Graves P. E., Mayersohn M., Perrier D. G., Marcus F. I.
Relationship Between Plasma Concentration and Dose of Digoxin in Patients With and Without Renal Impairment.
Circulation 58:1196, 1978

49 Pall H., Bonelli J., Finkenstedt G., Hitzenberger G., Kleinberger A., Korn A., Kotzaurek R., Pichler M., Raberger G. und Szeless S.
Digitaliskinetik unter forcieter Diurese
Intensivmedizin 13:322, 1973

50 Reuning R. H., Sams R. A., Notari R. E.
Role of Pharmacokinetics in Drug Dosage Adjustment.
I. Pharmacologic Effect Kinetics and Apparent Volume of Distribution of Digoxin
J.Clin.Pharmacol 13:127, 1973

51 Risler T., Somberg J. C., Blute R. D., Smith T. W.
The Effect of Altered Renal Perfusion Pressure on Clearance of Digoxin
Circulation 61:521, 1980

52 Roman R. J., Kauker M. L.

Renal Tubular Transport of 3H-Digoxin in Saline Diuresis in Rats
Circ.Res 38:185, 1976

53 Sachs L.
Statistische Auswertungsmethoden
2. Auflage Springer-Verlag Berlin Heidelberg New-York 1969

54 Scholtan W., Schlossmann K., Rosenkranz H.
Bestimmung der Eiweißbindung von Digitalispräparaten mittels der Ultrazentifuge
Arzneimittelforschung 16:109, 1966

55 Seely J. F., Dirks J. H.
Mikropuncture Study of Hypertonic Mannitol Diuresis in the Proximal and Distal Tubule of the Dog Kidney
J.Clin.Invest 48:2230, 1969

56 Steiness E.
Renal Tubular Secretion of Digoxin
Circulation 50:103, 1974

57 Steiness E.
Suppression of Renal Excretion of Digoxin in Hypokalemic Patients
Clin.Pharmacol.Ther 23:511, 1978

58 Steiness E., Waldorff S., Hansen P. B.
Renal Digoxin Clearance: Dependence on Plasma Digoxin and

Diuresis.
Eur.J.Clin.Pharmacol. 23:151, 1982

59 Tilstone W. J., Semple P. F., Lawson D. H., Boyle J. A.
Effects of Furosemide on Glomerular Filtration Rate and Clearance of Practolol, Digoxin, Cephalosporidine, and Gentamicin
Clin.Pharmacol.Ther 22:389, 1977

60 Towbin J., Doherty J. E., Ferrell C. B.
Renal Excretion of Tritiated Digoxin (Localisation)
Circulation 30:170, 1964

61 Waldorff S., Andersen J., Heeboll-Nielsen N., Nielsen O. G., Moltke E., Sorensen U., Steiness E.
Spironolactone-Induced Changes in Digoxin Kinetics.
Clin.Pharmacol.Ther. 24:162, 1978

62 Warren S. E., Blantz R. C.
Mannitol
Arch.Intern.Med 141:493, 1981

63 Wirth K.
Pharmakokinetische Differenzierung herzwirksamer Glycoside
Z.Kardiol. 71:144, 1982

64 ___
HP-19C/HP-29C Applications Book
Hewlett-Packard Company, U.S.A. 1977

A N H A N G

Einzelmesswerte aller Probanden (Urin)

Sammel-Periode	Zeit-punkt min	Vol. Urin ml	Spez.-Gew. g/l	Osmol. Urin Osm/Kg	C-Krea Urin mg%	C-HN Urin mg%	C-Dig Urin nmol/l	C-Na Urin mmol/l	C-K Urin mmol/l
* Proband: GC									
1	760	425	1027	890	184	1122	90	125	22
3	985	75	1030	950	332	1533	141	85	58
4	1105	67	1028	1010	216	1210	90	100	47
5	1170	185	1025	640	52	430	17	53	18
6	1225	345	1023	500	21	183	7	40	8
7	1290	395	1017	400	18	159	6	31	6
8	1350	440	1013	330	19	174	6	31	4
9	1410	275	1012	280	24	195	6	21	4
* Proband: MW									
1	345	445	1017	475	93	530	85	166	41
2	795	210	1026	670	247	1144	210	155	34
3	1080	172	1025	710	234	1067	140	163	97
4	1200	485	1007	175	32	231	18	33	14
5	1260	455	1011	210	23	165	10	37	9
7	1390	370	1020	320	24	183	12	58	11
8	1455	245	1023	420	34	261	19	63	12
9	1515	240	1019	380	36	279	18	70	15

Einzelmesswerte aller Probanden (Urin)

Sammel-Periode	Zeit-punkt min	Vol. Urin ml	Spez.-Gew. g/l	Osmol. Urin Osm/Kg	C-Krea Urin mg%	C-HN Urin mg%	C-Dig Urin nmol/l	C-Na Urin mmol/l	C-K Urin mmol/l
* Proband: NF									
1	310	195	1027	980	248	1540	170	131	94
3	910	185	1029	1095	244	1820	210	150	31
4	1030	60	1027	1060	223	1446	205	159	94
5	1112	90	1026	840	113	873	98	82	63
6	1170	190	1028	755	35	369	28	65	17
7	1220	225	1029	775	27	288	21	58	13
8	1275	190	1029	700	36	370	25	76	20
9	1335	130	1030	890	52	482	41	94	33
* Proband: HM									
1	310	100	1030	1010	218	1360	250	130	86
2	610	78	1029	1040	252	1720	325	109	49
3	910	81	1028	1070	252	1620	315	103	71
4	1030	45	1025	940	197	1360	230	115	64
5	1109	158	1027	810	41	540	40	71	14
6	1165	280	1021	572	15	212	17	41	5
7	1220	172	1026	655	18	274	22	44	7
8	1275	120	1028	745	32	392	31	76	13
9	1334	120	1028	730	38	436	37	85	20

Einzelmesswerte aller Probanden (Urin)

Sammel-Periode	Zeitpunkt min	Vol. Urin ml	Spez.-Gew. g/l	Osmol. Urin Osm/Kg	C-Krea Urin mg%	C-HN Urin mg%	C-Dig Urin nmol/l	C-Na Urin mmol/l	C-K Urin mmol/l
* Proband: LD									
1	335	120	1032	1110	211	2441	234	151	100
2	760	120	1030	1075	211	1561	252	118	51
3	1060	122	1028	1015	159	1056	174	157	67
4	1180	88	1022	865	117	912	90	123	42
5	1240	122	1027	755	41	486	34	72	17
6	1302	255	1025	590	18	236	17	69	11
7	1360	435	1013	670	10	131	12	40	6
8	1420	360	1012	310	12	146	13	43	6
9	1480	793	1003	110	5	74	6	18	3
* Proband: SM									
1	420	990	1007	290	39	326	34	51	20
2	780	290	1016	600	154	743	96	128	25
3	1060	190	1021	850	166	979	98	168	91
4	1180	123	1021	965	115	874	75	216	90
5	1240	272	1016	635	32	311	17	153	38
6	1302	490	1014	520	13	126	9	112	27
7	1362	280	1020	695	29	248	14	115	40
8	1423	110	1024	780	54	425	22	127	70
9	1470	110	1024	800	55	463	21	132	89

Einzelmesswerte aller Probanden (Serum)

Sammel-periode	Zeit-punkt min	Osmol. Serum Osm/Kg	C-Krea Serum mg%	C-HN Serum mg%	C-Dig. Serum nmol/l	C-Na Serum mmol/l	C-K Serum mmol/l
* Proband: GC							
1	- 20	281	1.0	12	0.5	144	4.1
2	825	260	1.1	13	0.4	144	4.7
3	1110	258	1.0	13	0.4	145	4.2
4	1440	269	1.0	14	0.4	137	4.1
* Proband: MW							
1	- 15	290	1.0	14	0.3	147	4.5
2	960	295	1.1	16	0.3	143	4.5
3	1210	295	1.0	15	0.2	142	4.3
4	1495	290	1.0	16	0.3	136	4.4
* Proband: NF							
1	- 70	293	1.2	17	1.2	142	4.6
2	750	294	1.2	20	0.8	141	4.2
3	1060	301	1.2	19	0.7	145	4.2
4	1325	300	1.2	17	0.7	141	4.6

Sammel-periode	Zeit-punkt min	Osmol. Serum Osm/Kg	C-Krea Serum mg%	C-HN Serum mg%	C-Dig. Serum nmol/l	C-Na Serum mmol/l	C-K Serum mmol/l
* Proband: NM							
1	- 90	293	1.0	18	0.6	141	4.5
2	730	291	0.9	15	0.7	142	4.3
3	1040	293	0.9	16	0.4	141	4.2
4	1330	289	0.9	14	0.3	138	4.1
* Proband: LD							
1	- 15	275	1.0	15	0.7	134	4.7
2	885	285	0.8	16	0.6	147	4.6
3	1133	290	0.7	17	0.5	145	4.5
4	1449	305	0.8	13	-	143	4.3
* Proband: SM							
1	0	290	1.0	16	0.8	139	4.2
2	-	-	-	-	-	-	-
3	1185	300	1.0	18	0.5	142	4.6
4	1433	300	1.0	16	0.4	137	4.9

LEBENSLAUF:

1949	am 21. Februar in München geboren als Sohn des kaufmännischen Angestellten Georg Garner und seiner Frau Anna
1955	Volksschule in München
1960	Eintritt in das Klenze-Gymnasium in München
1969	Abitur am Klenze-Gymnasium
1969 - 1973	Studium der Rechtswissenschaften an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
1970 - 1977	Studium der Betriebswirtschaften an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
1973	1. Juristisches Staatsexamen
1974	Zwischenprüfung im Fach Betriebswirtschaftslehre
1974 - 1976	Juristische Referendarzeit
1976	2. Juristisches Staatsexamen
1976	Zulassung als Rechtsanwalt am Landgericht München
1976 - 1982	Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
1982	Erteilung der Approbation am 8. Dezember 1982
1983	seit 1. August Assistenzarzt an der neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität in München
1984	Abschluß der Dissertation im August